

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Lamegom 25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (Tableta).

Žltá, podlhovastá bikonvexná filmom obalená tableta, dlhá 9,0 mm a široká 4,5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Lamegom je indikovaný na liečbu epizód veľkej depresie u dospelých.

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 príznakov, môže byť dávka zvýšená na 50 mg jedenkrát denne, t. j. dve 25 mg tablety užitú 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 po zhodnotení pomeru prínos/riziko pre pacienta a dôslednom dodržaní monitorovania funkcie pečene.

Testy funkcie pečene sa majú vykonávať pred začatím liečby u všetkých pacientov. Liečba sa nesmie začať, ak transaminázy presiahnu 3-násobok horného limitu referenčného intervalu (pozri časti 4.3 a 4.4). Počas liečby sa majú transaminázy monitorovať pravidelne, približne po troch týždňoch, šiestich týždňoch (koniec akútnej fázy), po dvanástich týždňoch a dvadsiatich štyroch týždňoch (koniec udržiavacej fázy), a následne vtedy, ak sú klinicky indikované (pozri tiež časť 4.4). Liečba sa má prerušiť, ak transaminázy presiahnu 3-násobok horného limitu referenčného intervalu (pozri časť 4.3. a 4.4).

Testy funkcie pečene sa majú znovu 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 príznakov.

Zmena liečby z antidepresíva skupiny SSRI/SNRI na agomelatín

Po ukončení liečby antidepresívom zo skupiny SSRI/SNRI môžu pacienti pociťovať príznaky z vysadenia. Je potrebné informovať sa v SPC užívaného SSRI/SNRI ako ukončiť liečbu tak, aby sa týmto príznakom zabránilo. Liečba agomelatinom môže začať hneď 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 agomelatinu (25 mg až 50 mg/deň) boli stanovené u starších pacientov s depresiou (< 75 rokov). U pacientov ≥ 75 rokov nebol preukázaný účinok. Preto sa agomelatin nemá používať u pacientov v tejto vekovej skupine (pozri časti 4.4 a 5.1). Úprava dávky vzhľadom na vek nie je potrebná (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek nebola pozorovaná relevantná zmena farmakokinetických parametrov agomelatinu. Avšak k dispozícii sú iba obmedzené klinické údaje o použití agomelatinu u depresívnych pacientov s epizódami veľkej depresie so závažnou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. Pri predpisovaní agomelatinu je preto potrebná opatrnosť u týchto pacientov.

Porucha funkcie pečene

Agomelatin je kontraindikovaný pacientom s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Deti od narodenia do < 7 rokov

Použitie agomelatinu u detí od narodenia do < 7 rokov na liečbu epizód veľkej depresie nie je opodstatnené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Deti a dospievajúci od 7 do 17 rokov

Bezpečnosť a účinnosť agomelatinu u detí a dospievajúcich vo veku od 7 do 17 rokov na liečbu epizód veľkej depresie nebola stanovená. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2, ale na ich základe nie je možné vydať odporúčania týkajúce sa dávkovania.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Lamegom filmom obalené tablety sa môžu 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 transamináz v sére presahujúce 3-násobok horného limitu referenčného intervalu (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

Sledovanie funkcie pečene

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov liečených agomelatinom 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 pečenných enzýmov presahujúcich 10-násobok horného limitu referenčného intervalu, hepatitídy a žltacky (pozri časť 4.8). Väčšina z nich sa vyskytla počas prvých mesiacov liečby. Forma poškodenia pečene je prevažne

hepatocelulárna so zvýšenými transaminázami v sére, ktoré sa obvykle vrátia k referenčným hodnotám 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 poruchy funkcie pečene alebo pri súbežnej liečbe liekmi spojenými s rizikom poruchy funkcie pečene.

Pred začatím liečby

Liečba agomelatínom sa má predpísať len po starostlivom zvážení prínosu a rizika pre pacientov s rizikovými faktormi poruchy funkcie 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 poruchy funkcie pečene.

Vstupné testy pečeňových funkcií sa majú vykonať u všetkých pacientov a liečba sa nesmie začať u pacientov, u ktorých sú vstupné hodnoty ALT a/alebo AST > 3-násobok horného limitu referenčného intervalu (pozri časť 4.3). Pri podávaní agomelatínu pacientom so zvýšenými transaminázami pred liečbou (> horný limit referenčného intervalu a $\leq$ 3-násobok horného limitu referenčného intervalu) je potrebná opatrnosť.

• Frekvencia testov funkcie pečene

- pred začatím liečby
- a potom:
 - približne po 3 týždňoch,
 - približne po 6 týždňoch (koniec akútnej fázy),
 - približne po 12 a 24 týždňoch (koniec udržiavacej fázy),
 - a následne, ak sú klinicky indikované.
- testy funkcie pečene sa majú znovu vykonávať pri zvýšení dávky s rovnakou frekvenciou ako na začiatku liečby.

Ak sa vyskytnú zvýšené hladiny transamináz v sére u ktoréhokoľvek pacienta, majú sa testy funkcie pečene zopakovať do 48 hodín.

Počas liečby

Liečba agomelatínom sa má okamžite ukončiť:

- ak sa 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).
- ak zvýšenie transamináz v sére presiahne 3-násobok horného limitu referenčného intervalu.

Po ukončení liečby agomelatínom sa majú testy funkcie pečene opakovať, až kým sa transaminázy v sére nevrátia do referenčného intervalu.

Pediatrická populácia

Agomelatín sa neodporúča na liečbu depresie u pacientov mladších ako 18 rokov, keďže bezpečnosť a účinnosť agomelatínu neboli stanovené. V klinických skúšaníach u detí a dospievajúcich liečených inými antidepresívami sa pozorovalo častejšie suicidálne správanie (suicidálny pokus a suicidálne myšlienky) a hostilita (hlavne agresia, vzdorovité správanie a hnev) v porovnaní s tými, ktorí boli liečení placebom.

Pre agomelatín bolo hlásených veľmi málo samovražedných udalostí na to, aby bolo možné vykonať zmysluplné porovnanie medzi agomelatínom a placebom. Súhrnné údaje z klinických skúšaní s agomelatínom 25 mg ukázali, že samovražedné udalosti sa vyskytli s vyššou frekvenciou

u dospievajúcich (3,1 %) v porovnaní s dospelými (1,2 %), pozri nižšie časť Samovražda/samovražedné myšlienky a tiež časť 4.8.

V súhrnných údajoch z klinických skúšaní boli hepatálne nežiaduce udalosti hlásené častejšie u dospievajúcich (6,3 %) v porovnaní s dospelými (1,7 %).

Údaje o bezpečnosti dlhodobej liečby sú obmedzené. Zahŕňa to dlhodobé poznatky o raste, telesnom dospievaní (pozri časť 5.1) a kognitívnych funkciách.

Starší pacienti

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

Použitie u starších pacientov s demenciou

Agomelatín sa nemá používať na liečbu epizód veľkej depresie u starších pacientov s demenciou, vzhľadom k tomu, že bezpečnosť a účinnosť agomelatínu u týchto pacientov nebola stanovená.

Bipolárna porucha/mánia/hypománia

Lamegom 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 príznaky (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 nemusí nastať zlepšenie počas niekoľkých začiatkových týždňov liečby, pacienti musia byť starostlivo monitorovaní, až kým nedôjde k zlepšeniu. Vo všeobecnosti klinické skúsenosti ukazujú, že riziko samovraždy sa môže zvýšiť v skorých štádiách zotavovania.

Pacienti s anamnézou suicidálnych 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 placebom kontrolovaných klinických skúšaní antidepresívnych liekov u dospelých pacientov so psychickými poruchami ukázala zvýšené riziko samovražedného správania s antidepresívami v porovnaní s placebom u pacientov mladších ako 25 rokov. Pacientov, obzvlášť s vysokým rizikom suicidálnych 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 hneď, 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 agomelatínu.

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 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 inhibitor významne inhibuje metabolizmus agomelatínu, výsledkom čoho je 60-násobné (rozmedzie 12 – 412) zvýšenie expozície agomelatínu. Preto súbežné podanie agomelatínu so silnými inhibítormi CYP1A2 (napr. fluvoxamín, ciprofloxacín) je

kontraindikované.

Kombinácia agomelatínu s estrogénmi (stredne silné inhibítory CYP1A2) má za následok niekoľkonásobnú zvýšenú expozíciu agomelatínu. Zatiaľ čo u 800 pacientov s kombinovanou liečbou s estrogénmi neboli zaznamenané špecifické bezpečnostné signály, pri predpisovaní agomelatínu s inými stredne silnými inhibítormi CYP1A2 (napr. propranolol, enoxacín) je potrebná opatrnosť, dokiaľ sa nezíska viac poznatkov (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 CYP450 *in vitro*. Preto agomelatín nemodifikuje expozíciu liekov metabolizovaných CYP 450.

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 skúšaniach fázy I: 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 ECT vykonávanej súbežne s liečbou 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 vývin, pôrod alebo postnatálny vývin (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu agomelatínu 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 nemôže byť vylúčené. Je potrebné zvážiť prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu a na základe toho rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/nezačať liečbu agomelatínom.

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

Agomelatín má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Vzhľadom na to, že závraty a ospalosť sú častými nežiaducimi účinkami, pacienti majú byť opatrní pri riadení vozidla alebo pri obsluhovaní strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce účinky boli zvyčajne mierne alebo stredne závažné a vyskytovali sa v priebehu prvých dvoch týždňov liečby.

Najčastejšími nežiaducimi účinkami boli bolesť hlavy, nauzea a závraty.

Tieto nežiaduce účinky boli obvykle prechodné a spravidla neviedli k ukončeniu liečby.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

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

Nežiaduce účinky sú uvedené nižšie s použitím 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 pre 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 príznaky* (ako sú podráždenosť a únava)
		Agresivita*
		Nočné mory*
		Mánia/hypománia* Tieto príznaky 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
		Syndróm nepokojných nôh*
	Zriedkavé	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 horného limitu referenčného intervalu 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 horného limitu referenčného intervalu)
	Zriedkavé	Hepatitída
		Zvýšená hladina alkalického fosfatázy* (> 3-násobok horného limitu referenčného intervalu)
		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
	Menej časté	Myalgia*
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 reakcie, 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.

Pediatrická populácia

Celkovo 80 detí vo veku od 7 do menej ako 12 rokov a 319 dospelých pacientov vo veku od 12 do 17 rokov so stredne závažnou až závažnou veľkou depresívnou poruchou bolo liečených agomelatinom v dvojito zaslepenej, aktívne (fluoxetínom) a placebom kontrolovanej štúdii.

Vo všeobecnosti bol bezpečnostný profil agomelatinu 25 mg u dospelých v pivotnej štúdii (dvojito zaslepená kontrolovaná časť) podobný ako u dospelých, s výnimkou nauzey, ktorá sa u dospelých vyskytovala častejšie (13,3 %) ako u dospelých (6,3 %).

Súhrnné údaje z klinických skúšaní s agomelatinom ukázali, že nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (akejkolvek príčinnej súvislosti) boli hlásené s vyššou frekvenciou u dospelých ako u dospelých (67,2 % v porovnaní s 60,4 % pacientov, ktorí hlásili aspoň jednu nežiaducu udalosť a 10,4 % v porovnaní s 3,5 % pacientov, ktorí hlásili aspoň jednu závažnú nežiaducu udalosť).

Hepatálne nežiaduce udalosti hlásilo 6,3 % dospievajúcich v porovnaní s dospelými (1,7 %). Samovražedné udalosti (napr. samovražedné správanie, samovražedné myšlienky, pokus o samovraždu a sebapoškodenie) sa vyskytli s vyššou frekvenciou u dospievajúcich (3,1 %, 10 udalostí hlásených u 6 pacientov) v porovnaní s dospelými (1,2 %, 66 udalostí hlásených u 65 pacientov) (pozri časť 4.4). Údaje o bezpečnosti dlhodobej liečby agomelatinom 25 mg u dospievajúcich sú obmedzené. Zahŕňa to dlhodobé poznatky o raste, telesnom dospievaní (pozri časť 5.1) a kognitívnych funkciách.

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

Sú len obmedzené skúsenosti s predávkovaním agomelatinom. Skúsenosti ukázali, že pri predávkovaní agomelatinom boli hlásené bolesť 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 príznakov 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 adrenergickým, histamínergickým, cholinérgickým, dopamínergickým 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 sérotonínu.

Farmakodynamické účinky

Agomelatin preukázal antidepresívam podobný účinok 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.

Agomelatin má u ľudí pozitívny vplyv na fázový posun; navodzuje skorší nástup fázy spánku, znižovanie telesnej teploty a uvoľňovanie melatonínu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť u dospelých

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

Desať placebom kontrolovaných skúšaní bolo vykonaných na zistenie krátkodobej účinnosti agomelatínu 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 agomelatínu 25 – 50 mg v šiestich z desiatich krátkodobých dvojito zaslepených placebom kontrolovaných skúšaniach. Primárnym koncovým ukazovateľom bola zmena skóre v HAMD-17 oproti východiskovým hodnotám. Agomelatín sa neodlišoval od placebo v dvoch skúšaniach, kde aktívna kontrola paroxetínu a fluoxetínu preukázala senzitivitu testu. Agomelatín nebol priamo porovnaný s paroxetínom a fluoxetínom, keďže tieto komparátory boli pridané za účelom zabezpečiť senzitivitu testu v skúšaní. V dvoch iných skúšaniach nebolo možné dospieť k záverom, pretože aktívne kontroly, paroxetín alebo fluoxetín, sa neodlišovali od placebo. Avšak, v týchto štúdiách nebolo dovolené zvýšiť začiatočnú dávku agomelatínu, paroxetínu ani fluoxetínu, aj keď odpoveď nebola adekvátna.

Účinnosť bola tiež preukázaná u pacientov so závažnou depresívnou epizódou (východisková hodnota HAM-D $\geq$ 25) vo všetkých pozitívnych placebom kontrolovaných skúšaniach.

Miera terapeutickej odozvy bola signifikantne vyššia pri agomelatíne v porovnaní s placebom.

Superiorita (2 skúšky) alebo 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 antidepresívneho účinku bolo preukázané v skúške zameranej na prevenciu relapsov. Pacienti odpovedajúci na 8/10-týždňovú akútnu otvorenú liečbu agomelatínom 25 mg – 50 mg raz denne boli randomizovaní buď na agomelatín 25 mg – 50 mg raz denne alebo na placebo počas ďalších 6 mesiacov. Agomelatín 25 mg – 50 mg raz denne preukázal štatisticky významnú superioritu 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 zaslepeného sledovania bola 22 % pri agomelatíne a 47 % pri placebe.

U zdravých dobrovoľníkov agomelatín nemení stav bdelosti a pamäť. U pacientov s depresiou liečba agomelatínom 25 mg predĺžila fázu pomalých vln spánku bez zmeny zastúpenia REM (Rapid Eye Movement) alebo REM latencie spánku. Agomelatín 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 agomelatín zistený číselný trend (štatisticky nie významný) smerom k nižšiemu výskytu sexuálnych dysfunkcií ako u pacientov s venlafaxínom. Súhrnná analýza skúšok pomocou stupnice ASEX (Arizona Sexual Experience Scale) ukázala, že agomelatín nebol spojený so sexuálnou dysfunkciou. U zdravých dobrovoľníkov agomelatín zachovával sexuálne funkcie v porovnaní s paroxetínom.

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

V skúške určenej na zhodnotenie príznakov z prerušenia liečby pomocou dotazníka Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS) u pacientov s depresiou v remisii, agomelatín neindukoval syndróm z prerušenia liečby po jej náhlom ukončení. Agomelatín nemá žiadny potenciál pre abúzus, ako bolo zistené 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 s agomelatínom 25 mg – 50 mg/deň u starších pacientov s depresiou ($\geq$ 65 rokov, $N = 222$, z toho 151 liečených agomelatínom) preukázala štatisticky významný rozdiel 2,67 bodov celkového skóre HAM-D, sledovaného primárneho ukazovateľa.

Analýza počtu respondérov bola v prospech agomelatínu. Zlepšenie sa nepozorovalo u veľmi starých pacientov (≥ 75 rokov, $N = 69$, z toho 48 liečených agomelatínom). Tolerancia agomelatínu u starších pacientov bola porovnateľná s toleranciou pozorovanou u mladších dospelých.

Špecifické kontrolované 3-týždňové skúšanie sa vykonalo u pacientov s veľkou depresívnou poruchou, u ktorých nedošlo k dostatočnému zlepšeniu pri liečbe paroxetínom (SSRI) alebo venlafaxínom (SNRI). Keď sa prešlo z týchto antidepresív na agomelatín, po ukončení liečby SSRI alebo SNRI sa objavili príznaky z vysadenia lieku, a to aj pri náhlom ukončení aj pri postupnom ukončovaní predchádzajúcej liečby. Tieto príznaky z vysadenia môžu byť zamenené s nedostatočným prvotným účinkom agomelatínu. Percento pacientov s minimálne jedným príznakom z vysadenia, jeden týždeň po ukončení liečby SSRI/SNRI bolo nižšie v skupine s dlhodobým znižovaním dávky (postupné ukončenie predchádzajúcej liečby SSRI/SNRI počas 2 týždňov) ako v skupine s krátkodobým znižovaním dávky (postupné ukončenie predchádzajúcej liečby SSRI/SNRI počas 1 týždňa) a ako v skupine s náhlou substitúciou (náhle ukončenie), v tomto poradí: 56,1 %, 62,6 % a 79,8 %.

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť dvoch dávok (10 mg a 25 mg) agomelatínu na liečbu stredne závažných až závažných epizód veľkej depresie, ak depresia nereaguje na samotnú psychologickú liečbu, sa hodnotila v 12-týždňovej, randomizovanej, dvojito zaslepenej a placebom kontrolovanej štúdií s paralelnými skupinami (pozri časť 4.2). Fluoxetín (10 mg/deň s možnou úpravou na 20 mg/deň) bol pridaný na zabezpečenie senzitivity testu.

Pacienti ($N = 400$; z toho 80 detí vo veku od 7 do menej ako 12 rokov a 320 dospelých vo veku od 12 do 17 rokov) so stredne závažnou až závažnou depresiou podľa DSM IV boli randomizovaní na užívanie agomelatínu 10 mg ($N = 102$, z toho 81 dospelých), agomelatínu 25 mg ($N = 95$, z toho 76 dospelých), placebo ($N = 103$, z toho 82 dospelých) a fluoxetínu ($N = 100$, z toho 81 dospelých).

Pacienti pred zaradením do štúdie nereagovali na psychosociálnu liečbu. Počas dvojito zaslepeného obdobia bolo raz mesačne poskytované psychosociálne poradenstvo (4., 8. a 12. týždeň).

Primárnym koncovým ukazovateľom bol upravený rozdiel medzi východiskovým stavom a 12. týždňom v hrubom celkovom skóre na škále CDRS-R (Children's Depression Rating Scale – Revised) pomocou 3-cestnej analýzy kovariancie ANCOVA. Predpokladom zaradenia do štúdie bolo hrubé skóre ≥ 45 . Hodnotenie CDRS-R sa vykonalo pri výberovej návšteve, pri zaradení (0. týždeň) a potom pri každej návšteve (t. j. v období dvojitého zaslepenia: 1. týždeň, 2. týždeň, 4. týždeň, 8. týždeň a 12. týždeň). Hlavnými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti boli škály Clinical Global Impression – Severity of Illness (CGI-S), Improvement (CGI-I) a celkové skóre Adolescent Depression Rating Scale (ADRS).

Väčšinu pacientov v celkovej populácii tvorili ženy (62,5 %) s mediánom veku 14,0 rokov (rozpätie: 7 až 17 rokov). U väčšiny pacientov išlo o prvú epizódu depresie (71,5 %). Podľa kritérií DSM-IV-TR bola epizóda diagnostikovaná ako stredne závažná u 61,8 % a závažná (bez psychotických črt) u 38,3 %. Priemerná doba trvania aktuálnej epizódy bola $143,4 \pm 153,2$ dňa s mediánom 96,0 dňa (rozpätie od 29 do 1 463 dní).

Pokiaľ ide o komorbiditu, približne 6 % pacientov z celkovej populácie malo generalizovanú úzkostnú poruchu, 7 % sociálnu úzkostnú poruchu a 2 % separačnú úzkostnú poruchu.

Výsledky pre primárny koncový ukazovateľ, hrubé skóre CDRS-R vyjadrené ako zmena od východiskovej hodnoty po poslednú následnú hodnotu v celej populácii, ukázali pre agomelatín 25 mg v porovnaní s placebom rozdiel medzi skupinami 4,22; 95 % IS [0,63; 7,82]. Pre podskupinu dospelých bol odhadovaný rozdiel medzi skupinami 5,22 (95 % IS [1,03; 9,40]) pre agomelatín 25 mg v porovnaní s placebom.

V prípade sekundárnych koncových ukazovateľov, škály Clinical Global Impression – Severity of Illness (CGI-S) a Improvement (CGI-I), neboli pozorované štatisticky významné rozdiely medzi žiadnym zo

skupín. Priemerný rozdiel medzi skupinou s agomelatínom 25 mg oproti skupine s placebom v ADRS-skóre bol 4,07, 95 % IS [0,68; 7,46].

Po skončení 12-týždňového dvojito zaslepeného obdobia mohli pacienti pokračovať vo voliteľnom otvorenom 21-mesačnom predĺžení liečby s dávkou agomelatínu 10 mg alebo 25 mg. Toto obdobie však nebolo navrhnuté ako štúdia prevencie relapsu a všetci pacienti dostávali flexibilné dávky agomelatínu. Užitočné údaje o účinnosti a bezpečnosti po 12 týždňoch sú preto obmedzené.

Stupeň pohlavného dozrievania sa posudzoval podľa Tannerovej stupnice. Hoci sú údaje obmedzené, nenaznačujú vplyv agomelatínu na telesný vývin podľa Tannerovej stupnice.

Ďalšie informácie o bezpečnosti sú uvedené v častiach 4.4 a 4.8.

K dispozícii sú len obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti v podskupine detí (vekové rozmedzie 7 – 11 rokov; celkovo 80 pacientov) vzhľadom na veľmi obmedzený počet pacientov (pozri časť 4.2). U detí bola zmena priemerného celkového hrubého skóre CDRS-R v absolútnej hodnote, na konci krátkodobej fázy, nižšia v skupine s agomelatínom 25 mg ($-17,1 \pm 13,3$) ako v skupine s placebom ($-19,0 \pm 18,3$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a biologická dostupnosť

Agomelatín sa po perorálnom podaní rýchlo a dobre (≥ 80 %) absorbuje. Absolútna biologická dostupnosť je nízka (< 5 % pri terapeutickej perorálnej dávke) 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 agomelatínu 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 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 vysoký (okolo 1 100 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 so závažnou poruchou funkcie obličiek sa nepozorovala ($n = 8$, jednorázová dávka 25 mg) žiadna relevantná zmena farmakokinetických parametrov, ale je potrebná opatrnosť u pacientov so

závažnou alebo stredne závažnou 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 miernou (Child-Pugh typ A) alebo stredne závažnou (Child-Pugh typ B) poruchou funkcie pečene bola expozícia agomelatínu 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 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.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika agomelatínu bola skúmaná u 60 detí a 166 dospelých, ktorí dostávali denné dávky od 1 mg do 25 mg. Väčšina údajov pochádza z meraní koncentrácie v slinách a plazmatická expozícia agomelatínu v pediatrickej populácii nie je do značnej miery charakterizovaná. Rovnako ako u dospelých je interindividuálna variabilita FK agomelatínu značná. Dostupné údaje v pediatrickej populácii poukazujú na značný prekryv s rozsahom pozorovanej expozície u dospelých po podaní 25 mg agomelatínu.

Etnické skupiny

Neexistujú údaje o vplyve rasy na farmakokinetiku agomelatínu.

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.

Agomelatín prechádza placentou a do plodov breživých samíc potkanov.

Reprodukčné štúdie u potkana a kráľika preukázali, že agomelatín nemá žiadny účinok na fertilitu, embryofetálny vývin, ani na pre- a postnatálny vývin.

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

V štúdiách karcinogenity indukoval agomelatín 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 ako u kontrolnej skupiny.

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

Neboli pozorované účinky agomelatínu na prejavy správania juvenilných zvierat, vizuálne a reprodukčné funkcie. Bolo pozorované mierne zníženie telesnej hmotnosti nezávislé od dávky súvisiace s farmakologickými vlastnosťami a niektoré nepatrné účinky na samčí reprodukčný systém bez poškodenia reprodukčnej schopnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

koloidný oxid kremičitý
celulóza, mikrokryštalická
manitol
povidón 30
oxid kremičitý, koloidný bezvodý
krospovidón
stearyl-fumarát sodný
stearát horečnatý
kyselina stearová

Obal tablety:

hypromelóza
makrogol
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

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (OPA/Alu/PVC/Alu)
Veľkosť balení: 28, 30, 56, 84, 98 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

30/0265/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. augusta 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. decembra 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).