

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Agomelatine G.L. Pharma, 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera agomelatynę z kwasem cytrynowym, co odpowiada 25 mg agomelatyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletką powlekana zawiera 0,2 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Żółte, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, o długości 9,00 mm i szerokości 4,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie dużych epizodów depresji.

Produkt Agomelatine G.L. Pharma przeznaczony jest do stosowania u pacjentów dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 25 mg raz na dobę, przyjmowane doustnie przed snem.

Po dwóch tygodniach leczenia, jeśli nie wystąpi poprawa, dawkę można zwiększyć do 50 mg raz na dobę, tj. dwie tabletki po 25 mg, przyjmowane razem przed snem.

Decydując o zwiększeniu dawki należy wziąć pod uwagę wyższe ryzyko zwiększenia aktywności aminotransferaz. Każde zwiększenie dawki do 50 mg powinno być oparte na ocenie korzyści i ryzyka u konkretnego pacjenta oraz na ścisłym przestrzeganiu kontroli wyników testów czynnościowych wątroby.

U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić badania czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia. Nie należy rozpoczynać terapii, jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy trzy razy przewyższa górny zakres normy (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Podczas leczenia należy okresowo kontrolować aktywność aminotransferaz: po około trzech tygodniach, sześciu tygodniach (koniec ostrej fazy), po dwunastu tygodniach i po dwudziestu czterech tygodniach leczenia (koniec fazy podtrzymującej) oraz później, kiedy jest to klinicznie wskazane (patrz także punkt 4.4). Terapię należy przerwać, jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy trzy razy przewyższa górny zakres normy (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Zwiększając dawkowanie, należy znowu przeprowadzić badania czynności wątroby z tą samą częstością, jak podczas rozpoczynania leczenia.

Czas trwania leczenia

U pacjentów z depresją leczenie powinno trwać wystarczająco długo, przynajmniej 6 miesięcy, aby zapewnić ustąpienie objawów.

Zmiana z leku przeciwdepresyjnego z grupy SSRI/SNRI na agomelatynę

Po odstawieniu SSRI/SNRI u pacjentów mogą wystąpić objawy odstawienia. Aby tego uniknąć należy sprawdzić w ChPL stosowanego leku SSRI/SNRI jak należy go odstawiać. Podawanie agomelatyny można rozpocząć od razu w trakcie zmniejszania dawkowania leku z grupy SSRI/SNRI (patrz punkt 5.1).

Przerwanie leczenia

Nie jest wymagane zmniejszenie dawki w celu przerwania leczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Skuteczność i bezpieczeństwo agomelatyny (25 mg do 50 mg na dobę) zostały ustalone u osób w podeszłym wieku (< 75 lat) z depresją. Brak udokumentowanego działania u osób w wieku ≥ 75 lat. Z tego względu agomelatyna nie powinna być stosowana u pacjentów z tej grupy wiekowej (patrz punkt 4.4 i 5.1). Nie jest wymagane dostosowanie dawki w zależności od wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie obserwowano istotnej zmiany parametrów farmakokinetycznych agomelatyny. Jednak dostępne są tylko ograniczone kliniczne dane dotyczące stosowania produktu Agomelatine G.L. Pharma u pacjentów chorujących na depresję z ciężkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i z dużymi epizodami depresji. Z tego względu należy zachować ostrożność przepisując produkt Agomelatine G.L. Pharma takim pacjentom.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt Agomelatine G.L. Pharma jest przeciwwskazany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3, 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność agomelatyny u dzieci w wieku od 2 lat w leczeniu dużych epizodów depresyjnych nie zostały jeszcze ustalone. Brak dostępnych danych (patrz punkt 4.4).

Brak wskazań do stosowania agomelatyny u dzieci od narodzin do 2 lat w leczeniu dużych epizodów depresji.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Agomelatine G.L. Pharma, tabletki powlekane można przyjmować z jedzeniem lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Zaburzenia czynności wątroby (jak marskość wątroby lub czynna choroba wątroby) lub aktywność aminotransferaz w surowicy trzykrotnie przewyższająca górny zakres normy (patrz punkt 4.2 i 4.4). Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP1A2 (np. fluwoksamina, cyprofloksacyna) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kontrolowanie czynności wątroby

U pacjentów leczonych agomelatyną, po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby, w tym niewydolność wątroby (wyjątkowo zgłoszono kilka przypadków zakończonych zgonem lub wymagających przeszczepienia wątroby u pacjentów z czynnikami ryzyka

uszkodzenia wątroby), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych powyżej dziesięciokrotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu, zapalenie wątroby i żółtaczkę (patrz punkt 4.8). Większość tych przypadków wystąpiła w pierwszych miesiącach leczenia. Uszkodzenie wątroby następowało głównie na poziomie hepatocytów przy czym aktywności aminotransferaz w surowicy zwykle powracają do poziomów prawidłowych po przerwaniu stosowania agomelatyny.

Należy zachować ostrożność przed rozpoczęciem leczenia, a przez cały okres leczenia dokładnie kontrolować wszystkich pacjentów, zwłaszcza jeśli występują czynniki ryzyka uszkodzenia wątroby lub są jednocześnie stosowane produkty lecznicze związane z ryzykiem uszkodzenia wątroby.

- *Przed rozpoczęciem leczenia*

Leczenie z zastosowaniem produktu Agomelatine G.L. Pharma można rozpocząć tylko po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka u pacjentów z czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby, np.: z otyłością, nadwagą, niealkoholową chorobą tłuszczową wątroby, cukrzycą, zaburzeniami spowodowanym spożywaniem alkoholu i (lub) spożywających znaczne ilości alkoholu oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które powodują ryzyko uszkodzenia wątroby. U wszystkich pacjentów należy wykonać podstawowe badania czynności wątroby, a leczenia nie należy rozpoczynać u pacjentów z wyjściowymi wartościami AlAT i (lub) AspAT > trzykrotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu (patrz punkt 4. 3).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Agomelatine G.L. Pharma u pacjentów, u których przed leczeniem aktywność aminotransferaz była zwiększona (>wartości górnej granicy prawidłowego zakresu i ≤ 3 -krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu).

- *Częstość badania czynności wątroby*

- przed rozpoczęciem leczenia

- a następnie:

- po około 3 tygodniach

- po około 6 tygodniach (koniec fazy ostrej)

- po około 12 i 24 tygodniach (koniec fazy podtrzymującej)

- oraz później, kiedy jest to klinicznie wskazane

- Po zwiększeniu dawki, badania czynności wątroby należy przeprowadzić z tą samą częstością, jak podczas rozpoczęcia leczenia.

U każdego pacjenta, u którego wystąpi zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, należy powtórzyć badanie w ciągu 48 godzin.

- *W trakcie leczenia*

Należy natychmiast odstawić produkt Agomelatine G.L. Pharma jeśli:

- u pacjenta występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe potencjalnego uszkodzenia wątroby (jak ciemny kolor moczu, jasny kał, zażółcenie skóry lub oczu, ból w prawej górnej części brzucha, wystąpienie utrzymującego się i niewyjaśnionego zmęczenia).
- aktywność aminotransferaz w surowicy trzykrotnie przewyższa górny zakres normy.

Po zakończeniu leczenia produktem Agomelatine G.L. Pharma, należy powtarzać badania czynności wątroby dopóki aktywność aminotransferaz w surowicy nie powróci do normy.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Produkt Agomelatine G.L. Pharma nie jest zalecany do stosowania w leczeniu depresji u pacjentów poniżej 18 lat ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności w tej grupie wiekowej. W badaniach klinicznych dzieci i młodzieży leczonych innymi lekami przeciwdepresyjnymi częściej obserwowano zachowania związane z samobójstwem (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (głównie agresja, sprzeciw i gniew) niż u pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku

Nie udokumentowano działania u pacjentów ≥ 75 lat, z tego względu agomelatyna nie powinna być stosowana przez pacjentów z tej grupy wiekowej (patrz także punkty 4.2 i 5.1).

Stosowanie u osób w podeszłym wieku z demencją

Produkt Agomelatine G.L. Pharma nie powinien być stosowany w leczeniu dużych epizodów depresji u pacjentów w podeszłym wieku z demencją ponieważ nie ustalono u tych pacjentów jego bezpieczeństwa i skuteczności.

Choroba afektywna dwubiegunowa / mania / hipomania

Produkt Agomelatine G.L. Pharma należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, manią lub hipomanią w wywiadzie, a leczenie należy przerwać, jeżeli u pacjenta wystąpią objawy manii (patrz punkt 4.8).

Samobójstwo/myśli samobójcze

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczenia i samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej remisji. Poprawa może nie wystąpić w ciągu pierwszych tygodni leczenia a nawet dłużej, pacjentów należy bardzo dokładnie obserwować, aż do uzyskania znaczącej poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnych etapach powrotu do zdrowia.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i powinni być uważnie obserwowani podczas leczenia.

Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych, dotyczących leków przeciwdepresyjnych stosowanych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała u pacjentów w wieku poniżej 25 lat zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianach dawki, należy dokładnie obserwować pacjentów, szczególnie z grupy wysokiego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy powiadomić o konieczności obserwowania jakiegokolwiek klinicznego pogorszenia stanu, zachowań lub myśli samobójczych i niezwykłych zmian w zachowaniu oraz natychmiastowego zwrócenia się o poradę lekarską, jeśli te objawy wystąpią.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP1A2 (patrz punkt 4.3 i 4.5)

Należy zachować ostrożność, stosując produkt Agomelatine G.L. Pharma z umiarkowanymi inhibitorami CYP1A2 (np. propranololem, enoksacyną), ponieważ może to powodować zwiększoną ekspozycję na agomelatynę.

- Sód

Ten produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jedną tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwe interakcje wpływające na agomelatynę

Agomelatyna jest metabolizowana głównie przez cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) (90%) i przez CYP2C9/19 (10%). Produkty lecznicze, które oddziałują na te izoenzymy, mogą zmniejszać lub zwiększać biodostępność agomelatyny.

Fluwoksamina, silny inhibitor CYP1A2 i umiarkowany inhibitor CYP2C9, znacząco hamuje metabolizm agomelatyny, powodując 60-krotne (zakres 12-412 razy) zwiększenie ekspozycji na agomelatynę.

Dlatego jednoczesne stosowanie produktu Agomelatine G.L. Pharma z silnymi inhibitorami CYP1A2 (np. fluwoksamina i cyprofloksacyna) jest przeciwwskazane.

Jednoczesne stosowanie agomelatyny z estrogenami (umiarkowane inhibitory CYP1A2) powoduje kilkakrotne zwiększenie ekspozycji na agomelatynę. Pomimo, że nie otrzymano specyficznych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa od 800 pacjentek stosujących leczenie skojarzone z estrogenami, należy zachować ostrożność przepisując agomelatynę z innymi umiarkowanymi inhibitorami CYP1A2 (np. propranololem, enoksacyną) do czasu uzyskania większego doświadczenia (patrz punkt 4.4).

Ryfampicyna – induktor wszystkich trzech cytochromów biorących udział w metabolizmie agomelatyny, może zmniejszać jej biodostępność.

Palenie tytoniu indukuje CYP1A2, co, jak wykazano, zmniejsza biodostępność agomelatyny, zwłaszcza u osób palących duże ilości papierosów (≥ 15 papierosów/dobę) (patrz punkt 5.2).

Potencjalny wpływ agomelatyny na inne produkty lecznicze

In vivo agomelatyna nie indukuje enzymów CYP450. Agomelatyna nie hamuje CYP1A2 *in vivo* ani innego enzymu CYP450 *in vitro*. Z tego względu agomelatyna nie powinna zmieniać ekspozycji na produkty lecznicze metabolizowane przez CYP450.

Produkty lecznicze silnie wiążące się z białkami osocza

Agomelatyna nie zmienia wolnego stężenia produktów leczniczych silnie wiążących się z białkami osocza lub *vice versa*.

Inne produkty lecznicze

W I fazie badań klinicznych nie znaleziono dowodów na występowanie interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych z produktami leczniczymi, które mogłyby być w populacji docelowej przepisywane jednocześnie z produktem Agomelatine G.L. Pharma: pochodnymi benzodiazepiny, litem, paroksetyną, flukonazolem i teofiliną.

Alkohol

Skojarzenie produktu Agomelatine G.L. Pharma z alkoholem nie jest wskazane.

Terapia elektrowstrząsami

Brak doświadczenia dotyczącego jednoczesnego stosowania agomelatyny i terapii elektrowstrząsami. Badania na zwierzętach nie wykazały właściwości prodrżawkowych (patrz punkt 5.3). Dlatego konsekwencje kliniczne jednoczesnego stosowania terapii elektrowstrząsami i produktu Agomelatine G.L. Pharma są uważane za mało prawdopodobne.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieje ograniczona ich liczba (mniej niż 300 ciąż) dotyczących stosowania agomelatyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni ani pośredni szkodliwy wpływ na ciążę, rozwój zarodka i płodu, poród czy na rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Ze względów bezpieczeństwa zaleca się unikać stosowania produktu Agomelatine G.L. Pharma podczas ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy agomelatyna lub jej metabolity przenikają do kobiecego mleka. Dostępne dane farmakodynamiczne i toksykologiczne pochodzące od zwierząt wykazują przenikanie agomelatyny i jej metabolitów do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków lub niemowląt. Należy zdecydować, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać terapię lub nie zastosować produktu Agomelatine G.L. Pharma, biorąc pod uwagę korzyść z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyść z leczenia dla kobiety.

Płodność

Badania dotyczące rozmnażania u szczurów i królików nie wykazały wpływu agomelatyny na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak biorąc pod uwagę zawroty głowy i senność, jako częste działania niepożądane, należy ostrzec pacjentów przed ograniczeniem ich zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych ponad 8 000 pacjentów z depresją otrzymywało produkt Agomelatine G.L. Pharma.

Działania niepożądane zazwyczaj były łagodne lub umiarkowane i występowały w pierwszych dwóch tygodniach leczenia.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy, nudności i zawroty głowy.

Zazwyczaj były to przemijające działania niepożądane i na ogół nie prowadziły do przerwania leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo oraz kontrolowanych substancją czynną.

Działania niepożądane wymieniono poniżej zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych). Częstości występowania nie były korygowane względem placebo.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Preferowane określenie
Zaburzenia psychiczne	Często	Lęk
		Nietypowe sny*
	Niezbyt często	Myśli i zachowania samobójcze (patrz punkt 4.4)
		Pobudzenie lub powiązane objawy* (takie jak drażliwość i niepokój)
		Agresja*
		Koszmary senne*
		Stan splątania*
Mania/hipomania* Objawy te mogą być również spowodowane przez chorobę podstawową (patrz punkt 4.4)		
Rzadko	Omamy*	
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy
		Senność
		Bezsenna
	Niezbyt często	Parestezje
		Zespół niespokojnych nóg*
		Migrena
Rzadko	Akatyzja*	
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szum uszny*
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności
		Biegunka
		Zaparcie
		Ból brzucha

		Wymioty*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększone wartości AlAT i (lub) AspAT [w badaniach klinicznych, zwiększenie >3-krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu dla AlAT i (lub) AspAT stwierdzono u 1,2% pacjentów stosujących agomelatynę w dawce 25 mg na dobę oraz u 2,6% pacjentów stosujących dawkę 50 mg na dobę wobec 0,5% po placebo].
	Niezbyt często	Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy* (GGT) (>3-krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu)
	Rzadko	Zapalenie wątroby
		Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej* (>3-krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu)
Niewydolność wątroby* (1) Żółtaczk*		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Egzema
		Wzmoczone pocenie się
		Świąd*
		Pokrzywka*
	Rzadko	Wysypka rumieniowata Obrzęk twarzy i obrzęk naczynioruchowy*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	Zatrzymanie moczu*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie masy ciała*
	Niezbyt często	Zmniejszenie masy ciała*

* Częstość działań niepożądanych określona w badaniach klinicznych na podstawie spontanicznych raportów.

(1) Wyjątkowo zgłoszono kilka przypadków zakończonych zgonem lub wymagających przeszczepienia wątroby dotyczących pacjentów z czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181 C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Doświadczenie dotyczące przedawkowania agomelatyny jest ograniczone. Po przedawkowaniu agomelatyny zgłaszano występowanie bólów w nadbrzuszu, senności, zmęczenia, pobudzenia, lęku, napięcia, zawrotów głowy, sinicy lub złego samopoczucia.

Jedna osoba, która przyjęła 2450 mg agomelatyny, wyzdrowiała samoistnie, nie wystąpiły u niej nieprawidłowości sercowo-naczyniowe ani biologiczne.

Postępowanie

Nie jest znane swoiste antidotum na agomelatynę. Postępowanie w przedawkowaniu powinno polegać na leczeniu objawów klinicznych i rutynowej kontroli. Zaleca się kontrolne badania lekarskie w specjalistycznym ośrodku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: psychoanaleptyki, inne leki przeciwdepresyjne

Kod ATC: N06AX22

Mechanizm działania

Agomelatyna jest agonistą melatonergicznym (receptorów MT1 i MT2) i antagonistą receptorów 5-HT_{2C}. Badania wykazują, że agomelatyna nie ma wpływu na wychwytywanie monoamin i nie ma powinowactwa do receptorów α - i β -adrenergicznych, histaminergicznych, cholinergicznych, dopaminergicznych i benzodiazepinowych.

Agomelatyna przywraca rytm okołodobowy w modelach zwierzęcych zakłóconego rytmu okołodobowego.

Agomelatyna zwiększa uwalnianie noradrenaliny i dopaminy, szczególnie w korze czołowej i nie ma wpływu na zewnątrzkomórkowe stężenia serotoniny.

Działanie farmakodynamiczne

Wykazano wpływ agomelatyny podobny do działania przeciwdepresyjnego w zwierzęcych modelach depresji (wyuczony test bezradności, test rozpacz, przewlekły umiarkowany stres), jak również w modelach desynchronizacji rytmu okołodobowego i w modelach związanych ze stresem i lękiem. U ludzi agomelatyna wykazuje właściwości pozytywnego przesunięcia faz, wywołuje przyspieszoną fazę snu, spadek temperatury ciała oraz rozpozycie działania melatoniny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania agomelatyny w dużych epizodach depresyjnych badano w programie klinicznym, w którym uczestniczyło 7 900 pacjentów leczonych agomelatyną.

Przeprowadzono dziesięć kontrolowanych placebo badań w celu sprawdzenia krótkoterminowej skuteczności agomelatyny w dużym zaburzeniu depresyjnym u dorosłych, z ustaloną i (lub) zwiększoną dawką. Pod koniec leczenia (po ponad 6 lub 8 tygodniach) wykazano znaczącą skuteczność agomelatyny w dawce 25-50 mg w 6 z dziesięciu krótkoterminowych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach. Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana punktacji w skali HAMD-17 w stosunku do wartości wyjściowych. W dwóch badaniach, których czułość potwierdzono za pomocą paroksetyny lub fluoksetyny, będących aktywnymi kontrolami, nie udało się wykazać różnic między stosowaniem agomelatyny a placebo. Agomelatynę nie porównywano bezpośrednio z paroksetyną czy fluoksetyną, ponieważ te substancje porównawcze zostały dodane w celu zapewnienia czułości badań. W dwóch innych badaniach nie można było wyciągnąć jakichkolwiek wniosków, ponieważ nie udało się wykazać różnic między paroksetyną lub fluoksetyną, będących aktywnymi kontrolami, a placebo. Jednakże, w tych badaniach nie było

dozwolone zwiększanie dawki początkowej ani agomelatyny, ani paroksetyny czy fluoksetyny, nawet gdy odpowiedź na leczenie nie była odpowiednia.

Skuteczność obserwowano także u pacjentów z cięższą depresją (wyjściowa ocena w skali HAMD ≥ 25) we wszystkich pozytywnych badaniach kontrolowanych placebo.

Wskaźniki odpowiedzi były statystycznie istotnie większe w przypadku agomelatyny w porównaniu do placebo.

Większą skuteczność (2 badania) lub nie mniejszą skuteczność (4 badania) wykazano w sześciu z siedmiu badań w zróżnicowanych populacjach dorosłych pacjentów z depresją, w porównaniu z lekami z grup selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRI) i inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. SNRI) (sertralina, escitalopram, fluoksetyna, wenlafaksyna lub duloksetyna). Działanie przeciwdepresyjne oceniano za pomocą punktacji skali HAMD-17 jako pierwszorzędowy lub drugorzędowy punkt końcowy.

Utrzymywanie się skuteczności przeciwdepresyjnej wykazano w badaniu zapobiegania nawrotom. Pacjenci odpowiadający na leczenie przez 8/10 tygodni agomelatyną w dawce 25-50 mg raz na dobę, podanym zgodnie z metodą otwartej próby, zostali przydzieleni losowo na dalsze 6 miesięcy do grupy otrzymującej agomelatynę w dawce 25-50 mg raz na dobę albo do grupy otrzymującej placebo. Wykazano statystycznie istotną ($p = 0,0001$) przewagę agomelatyny w dawce 25-50 mg raz na dobę nad placebo odnośnie pierwotnego punktu końcowego, zapobiegania nawrotom depresji, mierzonego jako czas do wystąpienia nawrotu. Częstość nawrotów podczas podwójnie zaślepionego 6-miesięcznego okresu obserwacji wynosiła 22% i 47%, odpowiednio dla agomelatyny oraz placebo.

Agomelatyna nie zmienia czuwania w ciągu dnia ani pamięci u zdrowych ochotników. U pacjentów z depresją leczenie agomelatyną w dawce 25 mg wydłużało sen wolnofalowy, nie modyfikując czasu trwania fazy REM (Rapid Eye Movement) ani nie opóźniając jej wystąpienia.

Agomelatyna w dawce 25 mg wywoływała także przyspieszenie czasu zapadania w sen oraz czasu do zmniejszenia częstości akcji serca. W ocenie pacjentów od pierwszego tygodnia leczenia znacznie poprawił się czas zasypiania i jakość snu, bez zaburzenia sprawności w ciągu dnia.

W specyficznym badaniu porównawczym dotyczącym zaburzeń funkcji seksualnych u zdrowiejących pacjentów z depresją zauważono u stosujących agomelatynę liczbową tendencję (statystycznie nieistotną) do mniej licznych zaburzeń funkcji seksualnych niż u leczonych wenlafaksyną, w skali Sex Effects Scale (SEXFX), dotyczących osiągania podniecenia lub orgazmu. Zebrana analiza badań wykorzystująca Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) wykazała, że stosowaniu agomelatyny nie towarzyszyły zaburzenia funkcji seksualnych. U zdrowych ochotników przyjmujących agomelatynę funkcje seksualne były zachowane w porównaniu z paroksetyną.

W badaniach klinicznych agomelatyna wykazywała neutralny wpływ na częstość akcji serca i ciśnienie krwi.

W badaniu zaprojektowanym w celu oceny objawów odstawiennych za pomocą listy kontrolnej Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS) u zdrowiejących pacjentów z depresją, nagłe zaprzestanie leczenia agomelatyną nie indukowało zespołu odstawiennego.

Agomelatyna nie ma potencjału uzależniającego, jak wykazano w badaniach u zdrowych ochotników za pomocą specyficznej wizualnej skali analogowej lub 49 punktowej listy kontrolnej Addiction Research Center Inventory (ARCI).

W trwającym 8 tygodni badaniu, kontrolowanym placebo, z zastosowaniem agomelatyny w dawce 25-50 mg/dobę u pacjentów w podeszłym wieku z depresją (≥ 65 lat, $N=222$, w tym 151 osób przyjmujących agomelatynę) wykazano statystycznie istotną różnicę 2,67 punktów w skali HAMD, będącej pierwotnym punktem końcowym. Analiza odsetka osób reagujących na leczenie wykazała przewagę agomelatyny. U pacjentów w bardzo podeszłym wieku nie obserwowano poprawy (≥ 75 lat, $N=69$, w tym 48 osób przyjmujących agomelatynę). Tolerancja agomelatyny u pacjentów w podeszłym wieku była porównywalna do obserwowanej u młodszych osób dorosłych.

Przeprowadzono specyficznym kontrolowane, trwające 3 tygodnie badanie u pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi, których leczenie za pomocą paroksetyny (lek z grupy SSRI) lub wenlafaksyny (lek z grupy SNRI) było niewystarczające. Zmianie dotychczas stosowanego leku przeciwdepresyjnego na agomelatynę towarzyszyły objawy z odstawienia, zarówno po nagłym przerwaniu terapii lekiem z grupy SSRI lub SNRI, jak i podczas stopniowego zmniejszania dawki. Te objawy z odstawienia mogą być mylone z brakiem wczesnych korzyści ze stosowania agomelatyny. Odsetek pacjentów, u których wystąpił przynajmniej jeden objaw z odstawienia tydzień po zaprzestaniu leczenia lekiem z grupy SSRI/SNRI, był mniejszy w grupie o długim okresie zmniejszania dawkowania (stopniowe zaprzestawanie terapii lekiem z grupy SSRI/SNRI przez 2 tygodnie) niż w grupie o krótkim okresie zmniejszania dawkowania (stopniowe zaprzestawanie terapii lekiem z grupy SSRI/SNRI przez 1 tydzień) oraz w grupie, u której dokonano nagłej substytucji (nagłe przerwanie stosowania leku) i wynosił, odpowiednio: 56,1%, 62,6% i 79,8%.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań agomelatyny w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu dużych epizodów depresyjnych (patrz punkt 4.2 – informacja dotycząca stosowania u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i biodostępność

Agomelatyna jest szybko i dobrze ($\geq 80\%$) wchłaniana po podaniu doustnym. Całkowita biodostępność jest mała ($< 5\%$ doustnej dawki terapeutycznej), a zmienność międzyosobnicza - znaczna. Biodostępność jest zwiększona u kobiet w porównaniu do mężczyzn. Biodostępność zwiększa przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, a zmniejsza palenie tytoniu. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągnięte w ciągu 1 do 2 godzin.

W zakresie dawek terapeutycznych ogólna ekspozycja na agomelatynę zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Po większych dawkach występuje efekt nasycenia pierwszego przejścia. Spożycie pokarmu (posiłek standardowy lub bogatotłuszczowy) nie zmienia biodostępności ani szybkości wchłaniania. Zmienność jest zwiększona po posiłku bogatotłuszczowym.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 35 l, a stopień wiązania z białkami osocza 95% niezależnie od stężenia i nie ulega modyfikacji wraz z wiekiem oraz u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, ale wielkość wolnej frakcji jest podwojona u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

Metabolizm

Po podaniu doustnym agomelatyna jest szybko metabolizowana głównie przez wątrobowy enzym CYP1A2; enzymy CYP2C9 i CYP2C19 biorą także udział w metabolizmie, ale w mniejszym stopniu. Główne metabolity, hydroksylowane i demetylowe pochodne agomelatyny, są nieaktywne i zostają szybko sprzęgane oraz wydalane w moczu.

Eliminacja

Eliminacja jest szybka, średni okres półtrwania w osoczu wynosi od 1 do 2 godzin, klirens jest duży (około 1 100 ml/min) i głównie metaboliczny.

Wydalanie zachodzi głównie z moczem (80%) i w postaci metabolitów, niezmienny związek występuje w moczu w ilościach pomijalnych.

Wielokrotne podanie nie zmienia kinetyki.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (n = 8, pojedyncza dawka 25 mg) nie obserwowano istotnej zmiany parametrów farmakokinetycznych, ale należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ dostępne są tylko ograniczone kliniczne dane dotyczące tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

W specyficznym badaniu ekspozycja na agomelatynę w dawce 25 mg u pacjentów z marskością wątroby, z przewlekłymi łagodnymi (typ A w klasyfikacji Child-Pugh) lub umiarkowanymi (typ B w klasyfikacji Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby, była znacznie zwiększona (odpowiednio 70 i 140 razy) w porównaniu do dobranych grup ochotników (wiek, masa ciała i nawyk palenia tytoniu) bez niewydolności wątroby (patrz punkt 4.2, 4.3 i 4.4).

Osoby w podeszłym wieku

W badaniu dotyczącym farmakokinetyki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) wykazano, że po podaniu dawki 25 mg mediana wartości AUC i mediana wartości C_{max} były około 4 razy i 13 razy większe u pacjentów ≥ 75 lat w porównaniu do pacjentów < 75 lat. Całkowita liczba pacjentów otrzymujących dawkę 50 mg była za mała, aby móc wyciągnąć jakieś wnioski. Dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagane.

Grupy etniczne

Brak danych dotyczących wpływu rasy na farmakokinetykę agomelatyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie sedatywne obserwowano u myszy, szczurów i małp po pojedynczym i wielokrotnym podaniu dużych dawek.

U gryzoni stwierdzono znaczną indukcję CYP2B i umiarkowaną indukcję CYP1A i CYP3A po dawkach większych niż 125 mg/kg na dobę, podczas gdy u małp indukcja CYP2B i CYP3A po dawkach 375 mg/kg na dobę była niewielka. U gryzoni i małp nie obserwowano hepatotoksyczności w badaniach toksykologicznych z użyciem dawki wielokrotnej.

Agomelatyna przenika przez łożysko i do płodu u ciężarnych szczurów.

Badania rozrodczości u szczurów i królików wykazały brak wpływu agomelatyny na płodność, rozwój zarodkowo-płodowy, a także rozwój przed- i pourodzeniowy.

Seria standardowych prób *in vitro* i *in vivo* dotyczących genotoksyczności wykazała brak potencjału mutagennego lub klastogennego agomelatyny.

W badaniach dotyczących rakotwórczości agomelatyna wywoływała zwiększenie częstości występowania nowotworów wątroby u szczurów i myszy po dawce przynajmniej 110 razy większej od dawki terapeutycznej. Nowotwory wątroby są najprawdopodobniej związane z indukcją enzymów swoistą dla gryzoni. Częstość występowania łagodnych gruczolakowłókniaków gruczołu sutkowego u szczurów była zwiększona w przypadku dużej ekspozycji (ekspozycja 60 razy większa niż dawka terapeutyczna), ale pozostawała w zakresie takim, jak dla kontroli.

Badania bezpieczeństwa farmakologicznego nie wykazały wpływu agomelatyny na prąd hERG (human Ether à-go-go Related Gene), ani na potencjał czynnościowy komórek Purkiniego u psów. Agomelatyna nie wykazała właściwości prodrżawkowych po dawkach do 128 mg/kg podanych dootrzewnowo u myszy i szczurów.

Nie obserwowano wpływu agomelatyny na zachowanie młodych zwierząt, widzenie czy czynności rozrodcze. Obserwowano niewielkie, niezależne od dawki zmniejszenie masy ciała, związane z właściwościami farmakologicznymi oraz pewne mniejsze oddziaływania na układ rozrodczy u samców bez jakiegokolwiek zaburzenia czynności rozrodczych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana:

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Mannitol
Powidon 30
Krzemionka koloidalna bezwodna
Krospowidon (typ A)
Sodu stearylofumarany
Magnezu stearyniany
Kwas stearynowy 50

Otoczka

Hypromeloza 2910/5
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium

Wielkości opakowań: 7, 10, 14, 28, 30, 42, 56, 84, 90, 98, 100 tabletek
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

G.L. Pharma GmbH
Schloßplatz 1
8502 Lannach
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25201

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.03.2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

20.03.2019