

1. NÁZOV LIEKU

Valdoxan 25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg agomelatínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 61,8 mg laktózy (ako monohydrátu)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Oranžovožltá podlhovastá, 9,5 mm dlhá, 5,1 mm široká filmom obalená tableta s modrou potlačou loga spoločnosti na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Valdoxan je indikovaný na liečbu epizód veľkej depresie u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

Po dvoch týždňoch liečby, ak nenastalo zlepšenie symptómov, môže byť dávka zvýšená na 50 mg raz 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 na základe pomeru prínos/riziko u jednotlivého pacienta a pri striktnom dodržaní monitorovania testov 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 nasledovne, keď sú klinicky indikované (pozri tiež časť 4.4). Liečba sa má zastaviť, ak transaminázy presiahnu 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia.

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

Trvanie liečby

Pacienti s depresiou 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 pacientov

Starší

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 nebola pozorovaná 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 potrebná opatrnosť pri predpisovaní agomelatínu týmto pacientom.

Porucha funkcie pečene

Agomelatín je kontraindikovaný u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

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

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

Spôsob podávania

Na vnútorné použitie.

Filmom obalené tablety Valdoxanu sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

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

Porucha funkcie pečene (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 používanie silných inhibítorov CYP1A2 (napr. fluvoxamín, ciprofloxacín) (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 pečňových 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 zvýšenými 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 Valdoxanom 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 pečeňových funkcií 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 Valdoxanu 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 pečeňových funkcií sa majú opäť vykonávať pri zvýšení dávky s rovnakou frekvenciou ako na začiatku liečby.

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

- *Počas liečby*

Liečba Valdoxanom sa má okamžite ukončiť:

- ak sa objavia symptómy 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 sérových transamináz presiahne 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia.

Po ukončení liečby Valdoxanom sa majú testy pečeňových funkcií opakovať, až kým sa sérové transaminázy nevrátia do normálu.

Pediatrická populácia

Valdoxan sa neodporúča na liečbu depresie u pacientov mladších ako 18 rokov, keďže bezpečnosť a účinnosť Valdoxanu v tejto vekovej skupine neboli stanovené. V klinických štúdiách u detí a dospievajúcich liečených inými antidepressívami sa pozorovalo častejšie suicidálne správanie (suicidálny pokus a suicidálne myšlienky) a hostilita (hlavne agresia, protichodné správanie a hnev) v porovnaní s tými, ktorí boli liečení placebom (pozri časť 4.2).

Starší

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

Použitie u starších s demenciou

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

Bipolárna porucha/ mánia/ hypománia

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

Samovražda/samovražedné myšlienky

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

Pacienti s anamnézou 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 psychiatrickými 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 neobyčajných 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 Valdoxanu so stredne silnými inhibítormi CYP1A2 (napr. propranolol, enoxacín), ktoré môžu viesť k zvýšenej expozícii agomelatínu.

Intolerancia laktózy

Valdoxan obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Hladina sodíka

Valdoxan obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. liek je v podstate „bez 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 inhibítor významne inhibuje metabolizmus agomelatínu, výsledkom čoho je 60-násobné (rozmedzie 12-412) zvýšenie expozície agomelatínu. Preto súbežné podanie Valdoxanu 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 liečených v kombinácii s estrogénmi neboli žiadne špecifické signály o bezpečnosti, pri predpisovaní agomelatínu s inými stredne silnými inhibítormi CYP1A2 (napr. propranolol, enoxacín) je potrebná opatrnosť, dokiaľ sa nezíska viac skúseností (pozri časť 4.4).

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

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

Potenciál agomelatínu ovplyvňovať iné lieky

In vivo agomelatín neindukuje izoenzýmy CYP450. Agomelatín neinhibuje ani CYP1A2 *in vivo* ani ostatné 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 Valdoxanom neboli zistené v klinických skúšaníach 1. fázy: benzodiazepíny, lítium, paroxetín, flukonazol a teofylín.

Alkohol

Kombinácia agomelatínu s alkoholom sa neodporúča.

Elektrokonvulzívna terapia (ECT)

Nie sú žiadne skúsenosti so súbežným používaním agomelatínu a ECT. Štúdie na zvieratách nepreukázali prokonvulzívne vlastnosti (pozri časť 5.3). Preto sa klinické dôsledky 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 vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu Valdoxanu 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. Musí sa rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/zdržať sa liečby Valdoxanom, pričom treba brať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

Fertilita

Reprodukčné štúdie u potkana a kráľika 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 sa majú upozorniť na ich schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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 nežiaducich účinkov

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

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*
Zriedkavé	Mania/hypomania*	
	Tieto symptómy môžu byť tiež spôsobené základným ochorením (pozri časť 4.4). Stav zmätenosti*	
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 žľových 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 alkalickej 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
	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 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.

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 podozrenie na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky

S predávkovaním agomelatínom sú len obmedzené skúsenosti. Skúsenosti s predávkovaním agomelatínom naznačujú, že boli hlásené bolesť v epigastriu, somnolencia, únava, agitácia, úzkosť, tenzia, závrat, cyanóza alebo nevoľnosť. Jeden jedinec, ktorý užil 2 450 mg agomelatínu, sa uzdravil spontánne bez kardiovaskulárnych a biologických abnormalít.

Liečba

Nie sú známe žiadne špecifické antidotá pre agomelatín. Liečba predávkovania má pozostávať z liečby klinických symptómov a rutinného monitorovania.
Odporúča sa lekárske sledovanie v špecializovanom zariadení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptiká, iné antidepresíva, ATC kód: N06AX22

Mechanizmus účinku

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

Agomelatín resynchronizuje cirkadiánne rytmy na zvieracích modeloch narušeného cirkadiánneho rytmu.

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

Farmakodynamické účinky

Agomelatín 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 agomelatín pozitívne vlastnosti na fázový posun; navodzuje fázový posun spánku, znižovanie telesnej teploty a uvoľňovanie melatonínu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

Desať placebom kontrolovaných skúšok 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 slepých placebom kontrolovaných skúškach.

Primárnym koncovým ukazovateľom bola zmena skóre v HAM-D oproti počiatočným hodnotám.

Agomelatín sa neodlišoval od placebo v dvoch skúškach, kde aktívna kontrola paroxetínu a fluoxetínu preukázala citlivosť voči skúšanju. Agomelatín 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 začiatočnú dávku agomelatínu, paroxetínu ani fluoxetínu, aj keď odpoveď nebola adekvátna.

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

Miera terapeuticko-odozvy bola štatisticky významne vyššia pri agomelatíne 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 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 agomelatínom 25-50 mg raz denne boli randomizovaní buď na agomelatín 25-50 mg raz denne alebo na placebo počas ďalších 6 mesiacov. Agomelatín 25-50 mg raz denne preukázal štatisticky významnú prevahu v porovnaní s placebom ($p = 0,0001$) v primárnom výstupnom kritériu, v prevencii relapsov depresie, hodnotených

ako čas do relapsu. Incidencia relapsu počas 6-mesačného obdobia dvojito slepeho sledovania bola 22 % pri agomelatíne a 47 % pri placebe.

U zdravých dobrovoľníkov agomelatín nemení dennú bdelosť a pamäť. U pacientov s depresiou liečba agomelatínom 25 mg zvýšila pomalovlnný spánok 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 agomelatíne 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 agomelatín nebol spojený so sexuálnou dysfunkciou. U zdravých dobrovoľníkov agomelatín chránil sexuálne funkcie v porovnaní s paroxetínom.

V klinických skúškach mal agomelatín 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, agomelatín neindukoval syndróm ukončenia liečby po náhlom prerušení liečby.

Agomelatín nemá žiadny potenciál pre abúzus, ako bolo namerané v štúdiách u zdravých dobrovoľníkov, podľa špecifickej vizuálnej analógovej stupnice alebo podľa dotazníka ARCI (Addiction Research Center Inventory 49 check-list).

Placebom kontrolovaná 8-týždňová skúška agomelatínu 25-50 mg/deň u starších pacientov s depresiou (≥ 65 rokov, $N=222$, 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 ukončenie predchádzajúcej liečby SSRI/SNRI počas 2 týždňov) ako v skupine s krátkou dobou znižovania dávky (postupné ukončenie predchádzajúcej liečby SSRI/SNRI počas 1 týždňa) a ako v skupine s náhlou substitúciou (náhle ukončenie): 56,1 %, 62,6 % a 79,8 %, v tomto poradí.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s agomelatínom 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 biologická dostupnosť je nízka (< 5 % pri terapeutickú perorálnu dávku) 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. Prijem 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 vysoký (okolo 1100 ml/min) a v podstate metabolický. Exkrécia je hlavne (80 %) močom a vo forme metabolitov, zatiaľ čo množstvo nezmeneného liečiva v moči je zanedbateľné. Kinetika sa po opakovanom podávaní nemení.

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

V špecifickej štúdií zahŕňajúcej cirhotických pacientov s chronickou miernou (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 porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi (vek, hmotnosť a fajčiarsky návyk) bez zlyhania funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3, 4.4).

Starší

Vo farmakokinetickej štúdií 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 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 králika preukázali, že agomelatín nemá žiadny účinok na fertilitu, embryofetálny vývoj, ani na pre- a postnatálny vývoj.

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 kontroly.

Štúdie farmakologickej bezpečnosti nepreukázali účinok agomelatínu na hERG (human Ether-a-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 žiadne účinky agomelatínu 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 mužský reprodukčný systém bez akéhokoľvek poškodenia reprodukčných schopností.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

- monohydrát laktózy
- kukuričný škrob
- povidón (K30)
- sodná soľ karboxymetylškrobu A
- kyselina stearová
- stearan horečnatý
- koloidný oxid kremičitý bezvodý

Filmová vrstva:

- hypromelóza
- oxid železitý žltý (E172)
- glycerol
- makrogol (6000)
- stearan horečnatý
- oxid titaničitý (E171)

Atrament potlače obsahujúci šelak, propylénglykol a hlinitý lak indigokarmínu (E132).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliník/PVC blister balený v papierových škatuľkách.

Balenia s kalendárom obsahujúce 14, 28, 56, 84 a 98 filmom obalených tabliet.

Balenie s kalendárom obsahujúce 100 filmom obalených tabliet pre použitie v nemocniciach.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. február 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. decembra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2020

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry
<http://www.ema.europa.eu>.