

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Melitor[®], 25 mg, film tablete

INN: agomelatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 25 mg agomelatina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Jedna film tableta sadrži 61,84 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Narandžasto-žute, duguljaste film tablete, 9,5 mm dugačke, 5,1 mm široke, sa odštampanim znakom kompanije plave boje, na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija epizoda velike depresije kod odraslih osoba.

Lek Melitor je indikovano samo kod odraslih.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Terapiju treba da započne lekar koji ima iskustva u lečenju pacijenata sa psihijatrijskim bolestima i depresivnim poremećajima.

Preporučena doza je 25 mg jednom dnevno. Uzima se oralno pre spavanja.

Ukoliko ne dođe do poboljšanja simptoma posle dve nedelje terapije, doza leka se može povećati na 50 mg jednom dnevno, npr. dve tablete od 25 mg, uzete zajedno pre spavanja.

Funkcionalne testove jetre treba uraditi kod svih pacijenata: na početku terapije, a zatim periodično posle treće nedelje, šeste nedelje (kraj akutne faze), dvanaeste nedelje i dvadesetčetvrte nedelje (kraj faze održavanja), a zatim kada je to klinički indikovano (videti odeljak 4.4). Terapiju treba prekinuti ukoliko je vrednost transaminaza veća od trostruke vrednosti gornje granice referentnih vrednosti (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Pri povećanju doze leka treba ponovo sprovesti funkcionalne testove jetre sa istom frekvencijom kao i pri započinjanju terapije.

Trajanje terapije

Pacijente koji su oboleli od depresije treba lečiti dovoljno dugo, najmanje 6 meseci, kako bi bili sigurni da su se simptomi bolesti povukli.

Prestanak terapije

Nije potrebno postepeno smanjivati dozu pri obustavljanju terapije agomelatinom.

Posebne populacije pacijenata

Stariji pacijenti

Efikasnost i bezbednost agomelatina (25 do 50 mg/dan) ustanovljena je kod starijih pacijenata sa depresijom (ispod 75 godina). Dejstvo nije zabeleženo kod pacijenata od 75 godina i starijih (videti odeljak 5.1). Nije potrebno prilagođavati dozu samo na osnovu starosti pacijenta (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu uočene značajne izmene u farmakokinetičkim parametrima agomelatina kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega. Međutim, dostupni su samo ograničeni klinički podaci o primeni leka Melitor kod pacijenata sa epizodama velike depresije i teškim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Zbog toga je potreban oprez pri propisivanju leka Melitor ovoj grupi pacijenata.

Oštećenje funkcije jetre

Lek Melitor je kontraindikovano za primenu kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Lek Melitor se ne preporučuje za primenu kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina, pošto bezbednost i efikasnost primene u ovoj populaciji nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka (videti odeljak 4.4).

Način primene

Za oralnu upotrebu.

Lek Melitor se može uzimati sa ili bez hrane.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Oštećenje funkcije jetre (npr. ciroza ili aktivno oboljenje jetre) ili je vrednost transaminaza veća od trostruke vrednosti gornje granice referentnih vrednosti (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Istovremena primena snažnih inhibitora CYP1A2 (npr. fluvoksamin, ciprofloksacin) (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Praćenje funkcije jetre

Tokom postmarketinškog praćenja pacijenata na terapiji lekom Melitor, prijavljeni su slučajevi oštećenja jetre, uključujući hepatičku insuficijenciju (izuzetno su zabeleženi malobrojni slučajevi sa smrtnim ishodom ili transplantacijom jetre kod pacijenata sa faktorima rizika za nastanak oštećenja jetre), povećanje vrednosti enzima jetre za više od 10 puta iznad gornje granice referentnih vrednosti, hepatitis i žutica (videti odeljak 4.8). Većina ovih slučajeva se javila tokom prvih meseci terapije. Oštećenje jetre je prvenstveno hepatocelularno sa vrednostima serumskih transaminaza koje se obično vraćaju na referentne vrednosti po prekidu terapije lekom Melitor.

Potreban je oprez pre početka terapije i sve pacijente treba pažljivo pratiti tokom trajanja terapije, posebno ako su prisutni faktori rizika za nastanak oštećenja jetre ili ako se istovremeno primenjuju lekovi koji su povezani sa rizikom od nastanka oštećenja jetre.

- *Pre početka terapije*

Terapiju lekom Melitor treba propisati nakon pažljivog razmatranja odnosa koristi i rizika kod pacijenata sa faktorima rizika za oštećenje jetre, npr:

- gojaznost/prekomerna telesna masa/masna jetra koja nije uzrokovana alkoholizmom, dijabetes
- poremećaj vezan za konzumiranje alkohola i/ili značajan unos alkohola,

kao i kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lekove povezane sa rizikom od nastanka oštećenja jetre.

Kod svih pacijenata pre početka terapije treba sprovesti funkcionalne testove jetre i terapiju ne treba započinjati kod pacijenata kod kojih vrednost ALT i/ili AST prevazilazi trostruku vrednost gornje granice referentnih vrednosti (videti odeljak 4.3). Treba biti oprezan pri propisivanju leka Melitor kod pacijenata kod kojih su vrednosti transaminaza bile povećane pre započinjanja terapije (> gornje granice referentnih vrednosti i ≤ 3 puta veće od gornje granice referentnih vrednosti).

Učestalost funkcionalnih testova jetre

- pre započinjanja terapije
- i onda:
 - o posle približno 3 nedelje,
 - o posle približno 6 nedelja (kraj akutne faze),
 - o posle približno 12 i 24 nedelje (kraj faze održavanja),
 - o i nakon toga kada je to klinički indikovano.
- Kada se doza leka povećava, treba ponovo sprovesti funkcionalne testove jetre sa istom učestalošću kao i pri započinjanju terapije.

Kod svakog pacijenta kod koga dođe do povećanja vrednosti serumskih transaminaza treba ponoviti funkcionalne testove jetre u roku od 48 sati.

- *Tokom terapije*

Terapiju lekom Melitor treba odmah obustaviti:

- ako se kod pacijenta pojave simptomi ili znakovi mogućeg oštećenja jetre (kao što su urin tamne boje, stolica svetle boje, žuta prebojenost kože/očiju, bol sa gornje desne strane stomaka, neprekidan novonastali i neobjašnjiv umor),
- ako se vrednosti serumskih transaminaza povećaju za više od 3 puta iznad gornje granice referentnih vrednosti.

Posle obustave terapije lekom Melitor, funkcionalne testove jetre treba ponavljati sve dok se vrednosti serumskih transaminaza ne vrate u opseg referentnih vrednosti.

Pedijatrijska populacija

Primena leka Melitor se ne preporučuje za terapiju depresije kod pacijenata mlađih od 18 godina, budući da bezbednost i efikasnost leka Melitor nije utvrđena u ovoj populacionoj grupi. U kliničkim studijama, pri primeni drugih antidepresiva kod dece i adolescenata, primećen je veći broj slučajeva suicidalnog ponašanja (pokušaj samoubistva ili suicidalne misli), kao i neprijateljskog ponašanja (uglavnom agresije, kontriranja i besa), u odnosu na one pacijente koji su dobijali placebo (videti odeljak 4.2).

Primena kod starijih pacijenata

Nije zabeleženo dejstvo kod pacijenata ≥ 75 godina, te se stoga primena agomelatina ne preporučuje u ovoj populacionoj grupi (videti odeljke 4.2 i 5.1).

Primena kod starijih pacijenata sa demencijom

Lek Melitor ne treba primenjivati za terapiju epizoda velike depresije kod starijih pacijenata sa demencijom, budući da efikasnost i bezbednost leka Melitor kod ovih pacijenata nije dokazana.

Bipolarni poremećaj/ manija / hipomanija

Lek Melitor treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem, manijom ili hipomanijom u anamnezi i potrebno je prekinuti terapiju ukoliko pacijent razvije simptome manije (videti odeljak 4.8).

Suicid / suicidalne misli

Depresija je povezana sa povećanim rizikom od pojave suicidalnih misli, samopovređivanja i suicida (događaji povezani sa suicidom). Ovaj rizik postoji dok ne dođe do perioda značajne remisije bolesti. S obzirom da do poboljšanja možda neće doći tokom prvih nedelja terapije ili duže, potrebno je pacijente pažljivo pratiti dok do ovog poboljšanja dođe. Opšte kliničko iskustvo govori o tome da se rizik od suicida može povećati u ranijim fazama oporavka.

Za pacijente sa događajima povezanim sa suicidom u anamnezi ili pacijente sa značajnim stepenom suicidalnih ideacija pre započinjanja terapije, poznato je da su u većem riziku od pojave suicidalnih misli i pokušaja suicida, i potrebno ih je pažljivo pratiti tokom terapije. Meta analizom placebo kontrolisanih, kliničkih studija u kojima je ispitivana primena antidepresiva kod odraslih pacijenata mlađih od 25 godina sa psihijatrijskim poremećajima, pokazano je povećanje rizika od pojave suicidalnog ponašanja kod pacijenata koji su lečeni antidepresivima u odnosu na pacijente koji su primali placebo.

Kod primene ovog leka, potreban je neposredni nadzor pacijenata, a posebno onih koji su pod velikim rizikom, a naročito na početku terapije i kod promene doze leka. Potrebno je upozoriti pacijente (kao i negovatelje pacijenata) da je neophodno da prate bilo koja klinička pogoršanja, suicidalno ponašanje ili misli, kao i neuobičajene promene u ponašanju i da odmah potraže medicinski savet ukoliko ovakvi simptomi postoje.

Istovremena primena sa CYP1A2 inhibitorima (videti odeljke 4.3 i 4.5)

Potreban je oprez kada se lek Melitor propisuje sa umerenim inhibitorima CYP1A2 (npr. propranololom, enoksacinom), čija primena može rezultovati povećanoj izloženosti agomelatinu.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom

Lek Melitor sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Potencijalne interakcije koje utiču na agomelatin

Agomelatin se najvećim delom metaboliše preko citohroma P450 1A2 (CYP1A2) (90%) i CYP2C9/19 (10%). Lekovi koji stupaju u interakciju sa ovim izoenzimima mogu smanjiti ili povećati bioraspoloživost agomelatina.

Fluvoksamin, potentni inhibitor CYP1A2 i umereni inhibitor CYP2C9 značajno inhibira metabolizam agomelatina što rezultuje 60 puta (opseg od 12-412) povećanoj izloženosti agomelatinu.

Posledično, kontraindikovana je istovremena primena leka Melitor sa potentnim inhibitorima CYP1A2 (npr. fluvoksamin, ciprofloksacin).

Kombinovana primena agomelatina i estrogena (umereni inhibitori CYP1A2) dovodi do višestruko povećane izloženosti agomelatinu. Iako nije bilo značajnih bezbednosnih signala kod 800 pacijenata lečenih kombinovanom primenom sa estrogenima, potreban je oprez kada se agomelatin propisuje zajedno sa umerenim inhibitorima CYP1A2 (npr. propranolol, enoksacin), dok se ne stekne više kliničkog iskustva (videti odeljak 4.4).

Rifampicin, induktor sva tri citohroma uključena u metabolizam agomelatina, može smanjiti bioraspoloživost agomelatina.

Pušenje indukuje CYP1A2 i smanjuje bioraspoloživost agomelatina, naročito kod teških pušača (≥ 15 cigareta dnevno) (videti odeljak 5.2).

Potencijal agomelatina da utiče na druge lekove

In vivo, agomelatin ne indukuje CYP450 izoenzime. Agomelatin ne inhibira ni izoenzim CYP1A2 *in vivo*, ni druge CYP450 izoenzime *in vitro*. Stoga, agomelatin neće izmeniti izloženost lekovima koji se metabolišu putem CYP450.

Lekovi koji imaju veliki afinitet vezivanja za proteine plazme

Agomelatin ne menja koncentracije slobodne frakcije lekova koji poseduju veliki afinitet vezivanja za proteine plazme, niti obrnuto.

Ostali lekovi

Tokom faze I kliničkih ispitivanja nisu uočeni dokazi o farmakokinetičkim ili farmakodinamskim interakcijama sa drugim lekovima koji bi mogli da se propisuju sa lekom Melitor u ciljnoj populaciji pacijenata: benzodiazepinima, litijumom, paroksetinom, flukonazolom i teofilinom.

Alkohol

Ne savetuje se kombinovanje alkohola i leka Melitor.

Elektrokonvulzivna terapija (ECT)

Ne postoje iskustva sa istovremenom primenom leka Melitor i ECT. Studije sprovedene na životinjama nisu pokazale prokonvulzivna svojstva (videti odeljak 5.3). Stoga, nije verovatna pojava kliničkih posledica kod istovremene primene ECT i leka Melitor.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija sprovedena su samo kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primeni agomelatina kod trudnica ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća). Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, sazrevanje ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3). Kao mera opreza, preporučuje se da se izbegava primena leka Melitor tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se agomelatin/metaboliti izlučuju u majčino mleko. Dostupni farmakodinamski/toksikološki podaci dobijeni ispitivanjima na životinjama pokazuju da se agomelatin/metaboliti izlučuju u mleko (videti odeljak 5.3). Ne može se isključiti rizik po novorođenče/odojče. Odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine/odloži terapija lekom Melitor mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije lekom Melitor za ženu.

Plodnost

Ispitivanja reproduktivne sposobnosti na pacovima i kunićima nisu pokazala uticaj agomelatina na plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije koje pokazuju uticaj agomelatina na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Međutim, uzimajući u obzir da su vrtoglavica i somnolencija česta neželjena dejstva, potrebno je upozoriti pacijente da ovaj lek ima moguć uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Tokom kliničkih ispitivanja, preko 8000 pacijenata sa depresijom je dobijalo agomelatin. Neželjene reakcije su obično bile blage ili umerene i javljale su se tokom prve dve nedelje terapije. Najčešće neželjene reakcije bile su glavobolja, mučnina i vrtoglavica. Ove neželjene reakcije su uglavnom bile prolazne i generalno nisu vodile prestanku terapije.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabela u nastavku daje prikaz neželjenih reakcija zabeleženih u placebo kontrolisanim i kliničkim ispitivanjima sa aktivnom kontrolom.

Neželjene reakcije su navedene prema sledećoj konvenciji: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $<1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $<1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$); veoma retko ($<1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Učestalost nije korigovana prema primeni placeba.

| Klase sistema organa | Učestalost | Neželjena dejstva |
|-------------------------------|------------------------|--|
| Psihijatrijski poremećaji | Često | Anksioznost |
| | | Abnormalni snovi* |
| | Povremeno | Suicidalne misli ili ponašanje (videti odeljak 4.4) |
| | | Agitacija i povezani simptomi* (kao što su iritabilnost i nemir) |
| | | Agresivnost* |
| | | Košmari* |
| | | Manija/hipomanija* Ovi simptomi se, takođe, mogu pojaviti kao posledica osnovne bolesti (videti odeljak 4.4). Stanje konfuzije* |
| Retko | Halucinacije* | |
| Poremećaji nervnog sistema | Veoma često | Glavobolja |
| | | Često |
| | Povremeno | Vrtoglavica |
| | | Somnolencija |
| | | Insomnija |
| | Retko | Migrena |
| | | Parestezija |
| | Sindrom nemirnih nogu* | |
| | Akatizija* | |
| Poremećaji oka | Povremeno | Zamućen vid |
| Poremećaji uha i labirinta | Povremeno | Tinitus* |
| Gastrointestinalni poremećaji | Često | Mučnina |
| | | Dijareja |
| | | Konstipacija |
| | | Abdominalni bol |
| | | Povraćanje* |
| Hepatobilijarni poremećaji | Često | Povećanje vrednosti ALAT i/ili ASAT (u kliničkim ispitivanjima, povećanje > 3 puta veće od gornje granice referentnih vrednosti, koje je uočeno kod 1,2% pacijenata koji uzimaju 25 mg agomelatina dnevno i 2,6% pacijenata koji uzimaju 50 mg agomelatina dnevno u odnosu na 0,5% kod pacijenata koji su dobijali placebo). |
| | | Povremeno |
| | Retko | Povećana vrednost gama-glutamiltransferaze* (GGT) (>3 puta veća od gornje granice referentnih vrednosti) |
| | | Hepatitis |
| | | Povećana vrednost alkalne fosfataze* (>3 puta veća od gornje granice referentnih vrednosti) |
| | | Insuficijencija jetre* ⁽¹⁾ |
| | | Žutica* |

| | | |
|--|-----------|-------------------------|
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | Povremeno | Hiperhidroza |
| | | Ekcem |
| | | Pruritus* |
| | | Urtikarija* |
| | Retko | Eritematozni osip |
| | | Edem lica i angioedem* |
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva | Često | Bol u leđima |
| Poremećaji bubrega i urinarnog sistema | Retko | Urinarna retencija* |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene | Često | Umor |
| Ispitivanja | Često | Povećanje telesne mase* |
| | Povremeno | Smanjenje telesne mase* |

*Učestalost je procenjena na osnovu podataka iz kliničkih ispitivanja neželjenih događaja iz spontanog prijavljivanja (1) Izuzetno su zabeleženi malobrojni slučajevi sa smrtnim ishodom ili transplantacijom jetre kod pacijenata sa faktorima rizika za nastanak oštećenja jetre.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Postoji ograničeno iskustvo sa predoziranjem agomelatinom. Iskustva sa predoziranjem agomelatina ukazuju da su prijavljivani epigastralgija, somnolencija, umor, agitacija, anksioznost, napetost, vrtoglavica, cijanoza i slabost.

Jedna osoba koja je uzela dozu od 2450 mg agomelatina, spontano se oporavila bez kardiovaskularnih i bioloških poremećaja.

Terapija

Ne postoji specifičan antidot za agomelatin. Terapija prilikom predoziranja se sastoji u lečenju kliničkih simptoma i rutinskom praćenju pacijenta. Preporučuje se medicinski nadzor u specijalizovanim ustanovama.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Psihoanaleptici, ostali antidepresivi

ATC šifra: N06AX22

Mehanizam dejstva

Agomelatin je melatonergički agonist (MT₁ i MT₂ receptora) i 5-HT_{2C} antagonist. Studije vezivanja ukazuju da agomelatin nema dejstva na preuzimanje monoamina i nema afinitet za alfa-, beta adrenergičke, histaminergičke, holinergičke, dopaminergičke i benzodiazepinske receptore.

Agomelatin resinhronizuje cirkadijani ritam na životinjskim modelima sa poremećenim cirkadijanim ritmom. Agomelatin povećava oslobađanje noradrenalina i dopamina, posebno u frontalnom korteksu i nema uticaj na ekstracelularne vrednosti serotonina.

Farmakodinamsko dejstvo

Agomelatin je pokazao dejstvo slično antidepresivima na životinjskom modelu sa depresijom (test naučene bespomoćnosti, test očajavanja, hronični blagi stres), kao i na modelima sa desinhronizovanim cirkadijanim ritmom i modelima povezanim sa stresom i anksioznošću.

Kod ljudi, agomelatin je pokazao svojstva pozitivnog menjanja faza; indukuje uznapredovalu fazu spavanja, snižava telesnu temperaturu i početak dejstva melatonina.

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost i bezbednost agomelatina u terapiji epizoda velike depresije ispitivana je u kliničkom programu koji je uključivao 7900 pacijenata na terapiji agomelatinom.

Deset placebo kontrolisanih ispitivanja je sprovedeno kako bi se ispitala efikasnost kratkotrajne primene agomelatina kod velikog depresivnog poremećaja kod odraslih, sa fiksnim dozama i/ili titracijom doze. Na kraju terapije (nakon 6 ili 8 nedelja), prikazana je značajna efikasnost agomelatina u dozi od 25-50 mg, u 6 od 10 kratkotrajnih, dvostruko-slepih, placebo-kontrolisanih ispitivanja. Primarni parametar praćenja efikasnosti je bio promena HAMD-17 skora u odnosu na početnu vrednost. Agomelatin nije pokazao različito dejstvo u odnosu na placebo u dva ispitivanja, gde je aktivna kontrola, paroksetin ili fluoksetin, pokazala osetljivost na test. Agomelatin nije direktno poređen sa paroksetinom i fluoksetinom pošto su ovi komparatori dodati da bi se osigurala osetljivost testa u izvedenim ispitivanjima. U druga dva ispitivanja, nije bilo moguće izvući bilo kakve zaključke zato što aktivne kontrole, paroksetin i fluoksetin, nisu uspele da pokažu razliku u odnosu na placebo. Međutim, u ovim ispitivanjima nije bilo dozvoljeno povećavanje početne doze agomelatina, paroksetina, ni fluoksetina, čak iako odgovor nije bio adekvatan.

Efikasnost je primećena i kod pacijenata sa težim oblikom depresije (početna vrednost HAM-D \geq 25) u svim pozitivnim placebo kontrolisanim studijama.

Stopa odgovora je statistički značajno veća pri primeni agomelatina u odnosu na placebo.

Superiornost (u 2 ispitivanja) ili ne-inferiornost (u 4 ispitivanja) je pokazana u šest od sedam ispitivanja efikasnosti u heterogenim populacijama odraslih pacijenata sa depresijom, u odnosu na SSRI/SNRI (sertralin, escitalopram, fluoksetin, venlafaksin ili duloksetin). Antidepresivno dejstvo je procenjivano sa HAMD-17 skorom, bilo kao primarnim ili sekundarnim parametrom praćenja efikasnosti.

Održavanje efikasnosti antidepresiva je pokazano u ispitivanju prevencije relapsa. U otvorenoj studiji, pacijenti koji su odgovorili na 8/10 – nedeljnu akutnu terapiju agomelatinom, u dozi od 25-50 mg, jednom dnevno, randomizovani su ili u grupu koja je nastavila da prima agomelatin, u dozi od 25-50 mg, jednom dnevno, ili u grupu koja je primala placebo tokom narednih 6 meseci. U grupi koja je primala agomelatin, u dozi od 25-50 mg, jednom dnevno, pokazana je statistički značajna superiornost u odnosu na grupu koja je primala placebo ($p=0,0001$), kroz primarni parametar praćenja ishoda, prevenciji relapsa depresije, mereno vremenom do pojave relapsa. Incidenca pojave relapsa tokom 6-mesečnog dvostruko-slepog perioda praćenja pacijenata je bila 22% i 47% za grupu koja je primala agomelatin i grupu koja je primala placebo, tim redom.

Agomelatin ne menja dnevnu budnost i memoriju pri primeni kod zdravih dobrovoljaca. Kod pacijenata sa depresijom, terapija agomelatinom, u dozi od 25 mg, produžila je fazu sporotalasnog spavanja, bez modifikacije trajanja REM (engl. *Rapid Eye Movement*, REM) faze ili vremena do nastupa REM faze. Agomelatin, u dozi od 25 mg, takođe je indukovao skraćenje vremena do početka spavanja i minimalne

frekvencije otkucaja srca. Počevši od prve nedelje terapije, početak spavanja i kvalitet spavanja su značajno poboljšani, bez pojave dnevne tromosti, kako su procenili pacijenti.

U specifičnom komparativnom ispitivanju seksualne disfunkcije kod pacijenata koji su u remisiji depresije, pokazan je numerički trend (nije statistički značajno) u smanjenju seksualne disfunkcije pri primeni agomelatina u poređenju sa venlafaksinom, prema rezultatima uzbuđenosti ili orgazma u *Sex Effects* skali (SEXFX). Zajednička analiza ispitivanja u kojima je korišćena *Arizona Sexual Experience* skala (ASEX), pokazala je da primena agomelatina nije bila povezana sa pojavom seksualne disfunkcije. Pri primeni agomelatina kod zdravih dobrovoljaca očuvana je seksualna funkcija u poređenju sa primenom paroksetina.

Primena agomelatina u kliničkim ispitivanjima, pokazala je neutralno dejstvo na srčanu frekvenciju i vrednosti krvnog pritiska.

U ispitivanju koje je dizajnirano da proceni simptome prestanka primene leka na osnovu *Discontinuation Emergent Signs and Symptoms* (DESS) kontrolne liste kod pacijenata koji su u remisiji depresije, agomelatin nije indukovao apstinencijalni sindrom nakon iznenadnog prekida terapije.

Agomelatin nema potencijal za zloupotrebu, kako je izmereno u ispitivanjima kod zdravih dobrovoljaca, specifičnom vizuelnom analognom skalom ili kontrolnom listom *Addiction Research Center Inventory* (ARCI) 49.

U placebo-kontrolisanom 8-nedeljnom ispitivanju u kojoj je 25-50 mg agomelatina dnevno primenjivano kod starijih pacijenata sa depresijom (≥ 65 godina, $N=222$, od kojih je 151 dobijalo agomelatin), prikazana je statistički značajna razlika od 2,67 poena u ukupnom HAM-D skor, koji je bio primarni parametar praćenja ishoda. Analizom stope odgovora na terapiju, takođe je utvrđeno da agomelatin ima statistički značajnu prednost u odnosu na placebo. Nije primećeno poboljšanje kod veoma starih pacijenata (≥ 75 godina, $N=69$, od kojih je 48 dobijalo agomelatin). Podnošljivost agomelatina kod starijih pacijenata je bila uporediva sa podnošljivošću agomelatina kod mlađih odraslih osoba.

Specifično, kontrolisano, tronedeljno ispitivanje, sprovedeno je kod pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem, a stanje im se nije dovoljno popravilo primenom paroksetina (SSRI) ili venlafaksina (SNRI). Kada je terapija promenjena sa ovih antidepresiva na agomelatin, došlo je do pojave simptoma obustave terapije SSRI/SNRI antidepresivima, bilo nakon naglog ili postepenog prekida prethodne terapije. Ovi simptomi obustave terapije mogu biti pomešani sa odsustvom ranih efekata terapije agomelatinom.

Udeo pacijenata sa najmanje jednim simptomom obustave terapije, nedelju dana nakon obustave terapije SSRI/SNRI, bio je manji u grupi kod koje je terapija postepeno obustavljana tokom dužeg perioda (postepeno smanjenje prethodne terapije SSRI/SNRI tokom 2 nedelje) nego u grupi kod koje je terapija postepeno obustavljana tokom kraćeg perioda (postepeno smanjenje prethodne terapije SSRI/SNRI tokom 1 nedelje) i u grupi kod koje je terapija naglo promenjena (nagla obustava terapije): 56,1%, 62,6% i 79,8%, tim redom .

Pedijatrijska populacija

Evropska Agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja agomelatina u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u terapiji epizoda velike depresije (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija i bioraspoloživost

Agomelatin se brzo i dobro ($\geq 80\%$) resorbuje nakon oralne primene. Apsolutna bioraspoloživost je mala ($<5\%$ oralne terapijske doze) i interindividualna varijabilnost je značajna. Bioraspoloživost je veća kod žena u odnosu na muškarce. Bioraspoloživost se povećava primenom oralnih kontraceptiva, a smanjuje konzumiranjem duvana (pušenjem). Maksimalna koncentracija u plazmi se postiže nakon 1 do 2 sata.

U terapijskom opsegu doza, sistemska izloženost agomelatinu se proporcionalno povećava sa dozom. Pri primeni većih doza, pojavljuju se efekti saturacije pri prvom prolazu.

Uzimanje hrane (standardni obrok ili obrok bogat mastima) ne menja bioraspoloživost leka, kao ni brzinu njegove resorpcije.

Varijabilnost se povećava sa konzumiranjem hrane sa velikim sadržajem masti.

Distribucija

Volumen distribucije u stanju ravnoteže je oko 35 L, a vezivanje za proteine plazme je 95% bez obzira na koncentraciju i ne menja se u odnosu na godine starosti, niti kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, međutim, slobodna frakcija leka se udvostručuje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Biotransformacija

Nakon oralne primene leka, agomelatin se brzo metaboliše i to najviše putem hepatičkog izoenzima CYP1A2; dok su CYP2C9 i CYP2C19 izoenzimi takođe uključeni, ali sa malim udelom.

Glavni metaboliti, hidroksilovani i demetilovani agomelatin, nisu aktivni i brzo se konjuguju i eliminišu putem urina.

Eliminacija

Eliminacija je brza, srednje poluvreme eliminacije u plazmi je između 1 i 2 sata, a klirens je veliki (oko 1100 mL/min) i u suštini metabolički.

Izlučivanje se uglavnom odvija putem urina (80%) i u obliku metabolita, dok je zastupljenost nepromenjene aktivne supstance u urinu zanemarljiva.

Nakon ponovljene primene leka, kinetika nije izmenjena.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu uočene relevantne izmene u farmakokinetičkim parametrima kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (n=8, pojedinačna doza od 25 mg), međutim, preporučuje se oprez pri primeni leka kod pacijenata sa teškim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega, s obzirom da su dostupni samo ograničeni klinički podaci o primeni leka u ovoj populaciji pacijenata (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

U specifičnoj studiji koja je uključivala cirotične pacijente sa hroničnim blagim (*Child-Pugh* tip A) ili umerenim (*Child-Pugh* tip B) oštećenjem funkcije jetre, izloženost agomelatinu, u dozi od 25 mg, je bila značajno povećana (70 i 140 puta, tim redom), u poređenju sa odgovarajućim dobrovoljcima (godine starosti, telesna masa i pušačke navike) koji nemaju insuficijenciju jetre (videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.4).

Stariji pacijenti

U farmakokinetičkoj studiji kod starijih pacijenata (≥ 65 godina), pokazano je da su pri dozi od 25 mg srednja vrednost PIK i srednja vrednost C_{max} bile približno 4, odnosno 13 puta veće za pacijente ≥ 75 godina u poređenju sa pacijentima < 75 godina. Ukupan broj pacijenata koji su primali 50 mg je bio premali da bi se izveli zaključci. Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata.

Etničke grupe

Nema podataka o uticaju rase na farmakokinetiku agomelatina.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nakon primene pojedinačne i ponovljenih velikih doza, primećena su sedativna dejstva kod miševa, pacova i majmuna.

Kod glodara, uočena je značajna indukcija CYP2B, kao i umerena indukcija CYP1A i CYP3A pri primeni 125 mg/kg/dan, dok je kod majmuna uočena blaga indukcija za CYP2B i CYP3A pri primeni doze od 375 mg/kg/dan. Nije primećena pojava hepatotoksičnosti kod glodara ni majmuna u studijama toksičnosti ponovljenih doza.

Agomelatin prolazi kroz placentu i fetuse skotnih pacova.

Reproduktivne studije sprovedene na pacovima i kunićima nisu pokazale uticaj agomelatina na plodnost, embriofetalni razvoj, kao i na pre- i postnatalni razvoj.

Na osnovu velikog broja *in vitro* i *in vivo* standardnih testova genotoksičnosti, zaključeno je da agomelatin ne poseduje mutageni ili klastogeni potencijal.

U studijama karcinogenosti, agomelatin je indukovao povećanje incidence pojave tumora jetre kod pacova i miševa, i to u dozama najmanje 110 puta većim od terapijskih doza. Tumori jetre su najverovatnije povezani sa indukcijom enzima specifičnog za glodare. Povećana frekvencija pojave fibroadenoma dojki koja je primećena kod pacova koji su bili izloženi velikim dozama (60 puta većim od terapijskih doza leka), je ipak, bila u granici kontrole.

Studije bezbednosne farmakologije nisu pokazale dejstvo agomelatina na hERG (engl. *human Ether à-go-go Related Gene*) ili na akcioni potencijal Purkinjeovih ćelija kod pasa. Agomelatin nije pokazao prokonvulzivna svojstva pri i.p. primeni doze od 128 mg/kg kod miševa i pacova.

Nisu primećeni dejstva agomelatina na način ponašanja, vizuelne i reproduktivne funkcije mladih životinja. Primećeno je blago smanjenje telesne mase, što je u vezi sa farmakološkim svojstvima, a nije bilo dozno zavisno, kao i manja dejstva na muški reproduktivni sistem bez oštećenja reproduktivne sposobnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

- laktoza, monohidrat;
- skrob, kukuruzni;
- povidon;
- natrijum-skrobglikolat (tip A);
- stearinska kiselina;
- magnezijum-stearat;
- silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

Film omotač tablete:

- hipromeloza;
- gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);
- glicerol;
- makrogol 6000;
- magnezijum-stearat;
- titan-dioksid (E171);
- mastilo za štampu; sastav: šelak, propilenglikol i indigotine (E132) aluminium lake.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister, na kome su označeni dani u nedelji za doziranje leka, koji sadrži 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži dva blistera (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

SERVIER D.O.O.
Milutina Milankovića 11a , Beograd- Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-01250-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 24.07.2013.
Datum obnove dozvole: 26.02.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2019.