

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Melaxin, 25 mg, film tablete

INN: agomelatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 25 mg agomelatina (u obliku kokristala agomelatin urea).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Jedna film tableta sadrži 55 mg laktoze u obliku monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Tamno žute, ovalne, bikonveksne film tablete, sa utisnutom oznakom „25“, na jednoj strani. Dimenzije: približno 8,5 x 4,5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Melaxin je indikovano u terapiji velike depresivne epizode kod odraslih osoba.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

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, tj. dve tablete od 25 mg, uzete zajedno pre spavanja.

Prilikom donošenja odluke o povećanju doze leka mora se uzeti u obzir povećan rizik od povećanja vrednosti transaminaza.

Svako povećanje doze na 50 mg trebalo bi izvršiti na osnovu individualne procene odnosa koristi/rizika po pacijenta uz strogo praćenje vrednosti funkcionalnih testova jetre.

Funkcionalne testove jetre treba sprovesti kod svih pacijenata pre početka terapije. Terapiju ne treba započinjati ukoliko vrednost transaminaza 3 puta prelazi gornju granicu referentnih vrednosti (*videti odeljke 4.3 i 4.4*). Tokom terapije, funkcionalne testove jetre treba sprovoditi periodično nakon 3. nedelje, 6. nedelje (kraj akutne faze), 12. nedelje i 24. nedelje (kraj faze održavanja), a zatim kada je to klinički indikovano (*videti odeljak 4.4*). Terapiju treba prekinuti ukoliko vrednost transaminaza 3 puta prelazi gornju granicu referentnih vrednosti (*videti odeljke 4.3 i 4.4*).

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

Trajanje terapije

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

Prelazak sa SSRI/SNRI antidepresiva na agomelatin

Pacijenti mogu osetiti simptome obustave nakon prestanka uzimanja SSRI/SNRI antidepresiva. Trebalo bi konsultovati odgovarajući Sažetak karakteristika leka SSRI/SNRI o načinu obustave leka, kako bi se ovi simptomi izbegli. Terapija agomelatinom može biti započeta odmah tokom postepenog smanjenja doze SSRI/SNRI (*videti odeljak 5.1*)

Obustava 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 starijih od 75 godina. Zbog toga agomelatin ne bi trebalo da koriste pacijenti u toj starosnoj grupi (*videti odeljke 4.4 i 5.1*). Nije potrebno prilagođavati dozu leka 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 agomelatina kod pacijenata sa velikim depresivnim epizodama i teškim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Zbog toga je potreban oprez pri propisivanju leka Melaxin ovoj grupi pacijenata.

Oštećenje funkcije jetre

Agomelatin je kontraindikovan za primenu kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (*videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2*).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene agomelatina u terapiji velike depresivne epizode kod dece uzrasta 2 godine i starijih nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka (*videti odeljak 4.4*).

Nema relevantnih podataka o upotrebi agomelatina kod dece, u periodu od rođenja do 2. godine života, u terapiji velike depresivne epizode.

Način primene

Za oralnu primenu.

Lek Melaxin 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 povećanje vrednosti transaminaza više od 3 puta u odnosu na gornju granicu referentne vrednosti (*videti odeljke 4.2 i 4.4*).
- Istovremena primena jakih inhibitora CYP1A2 (npr. fluvoksamin, ciprofloksacin) (*videti odeljak 4.5*).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Praćenje funkcije jetre

Slučajevi oštećenja jetre, uključujući hepatičku insuficijenciju (bilo je zabeleženo nekoliko slučajeva sa smrtnim ishodom ili transplantacijom jetre kod pacijenata sa faktorima rizika za nastanak oštećenja jetre), povećanje vrednosti enzima jetre za više od 10 puta u odnosu na referentne vrednosti, hepatitis i žutica su bili prijavljeni kod pacijenata lečenih agomelatinom, tokom postmarketinškog praćenja (*videti odeljak 4.8*). Većina ovih slučajeva se javila tokom prvih meseci terapije. Oštećenje jetre je uglavnom bilo

hepatocelularno sa vrednostima serumskih transaminaza koje su se obično vraćale na normalne vrednosti nakon prekida terapije agomelatinom.

Potreban je oprez pre započinjanja terapije i pažljiv medicinski nadzor tokom terapije kod svih pacijenata, posebno ukoliko su prisutni faktori rizika za nastanak oštećenja jetre ili ako se istovremeno primenjuju lekovi koji su povezani sa rizikom od nastanka oštećenja jetre.

Pre započinjanja terapije

Terapiju lekom Melaxin treba započeti nakon pažljivog razmatranja odnosa koristi i rizika po pacijenta sa faktorima rizika za oštećenje jetre, kao što su, npr:

- gojaznost/prekomerna telesna masa/masna jetra koja nije uzrokovana alkoholizmom, dijabetes
 - poremećaj vezan za konzumiranje alkohola i/ili prekomerna konzumacija alkohola,
- kao i kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lekove povezane sa rizikom od nastanka oštećenja jetre.

Kod svih pacijenata pre početka terapije treba sprovesti osnovne funkcionalne testove jetre i terapiju ne treba započinjati kod pacijenata kod kojih su vrednost ALT i/ili AST 3 puta veće od gornje granice referentnih vrednosti (*videti odeljak 4.3*).

Potreban je oprez kada se agomelatin primenjuje kod pacijenata kod kojih su vrednosti transaminaza bile povećane pre započinjanja terapije ($>$ od gornje granice referentnih vrednosti i ≤ 3 puta od gornje granice referentnih vrednosti).

Učestalost funkcionalnih testova jetre

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

Funkcionalne testove jetre treba ponoviti unutar 48 kod svakog pacijenta kod koga dođe do povećanja vrednosti transaminaza u serumu.

Tokom terapije

Terapiju lekom Melaxin treba prekinuti odmah ukoliko:

- se kod pacijenta pojave simptomi ili znakovi potencijalnog oštećenja jetre (urin tamne boje, svetla stolica, žuta prebojenost kože/očiju, bol u predelu gornje desne strane abdomena, pojava upornog i neobjašnjivog umora),
- se vrednosti serumskih transaminaza povećaju za više od 3 puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrednosti.

Nakon prekida terapije lekom Melaxin, funkcionalne testove jetre treba redovno ponavljati sve dok se vrednosti transaminaza u serumu ne vrate u opseg referentnih vrednosti.

Primena u pedijatrijskoj populaciji

Primena leka Melaxin se ne preporučuje za terapiju depresije kod pacijenata mlađih od 18 godina, budući da bezbednost i efikasnost agomelatina nije utvrđena u ovoj starosnoj grupi. U kliničkim ispitivanjima, 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, suprostavljanja i besa), u odnosu na one pacijente koji su dobijali placebo (*videti odeljak 4.2*).

Primena kod starijih pacijenata

Nema dokumentovanih podataka o uticaju leka na pacijente ≥ 75 godina, zbog čega se primena agomelatina ne preporučuje u ovoj starosnoj grupi (*videti odeljke 4.2 i 5.1*).

Primena kod starijih pacijenata sa demencijom

Lek Melaxin ne treba primenjivati u terapiji velike depresivne epizode kod starijih pacijenata sa demencijom, budući da efikasnost i bezbednost agomelatina kod ovih pacijenata nisu dokazane.

Bipolarni poremećaj/ manija / hipomanija

Lek Melaxin 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 značajne remisije bolesti. S obzirom da do poboljšanje ne mora da bude vidljivo 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 je poznato 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 ispitivanja 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.

Pažljiv nadzor pacijenata, a posebno onih koji su izloženi velikom riziku, je potreban tokom terapije, a naročito tokom započinjanja terapije i tokom 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 Melaxin propisuje sa umerenim inhibitorima CYP1A2 (npr. propranololom, enoksacinom), čija primena može rezultovati povećanoj izloženosti agomelatinu.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom

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

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

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) povećanom izloženosti agomelatinu. Posledično, kontraindikovana je istovremena primena leka Melaxin sa potentnim inhibitorima CYP1A2 (npr. fluvoksamin, ciprofloksacin).

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

Rifampicin, induktor sva tri izoenzima 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.

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 Melaxin u ciljnoj populaciji pacijenata: benzodiazepinima, litijumom, paroksetinom, flukonazolom i teofilinom.

Alkohol

Ne preporučuje se kombinovanje alkohola i leka Melaxin.

Elektrokonvulzivna terapija (ECT)

Ne postoje iskustva sa istovremenom primenom agomelatina i ECT. Studije sprovedene na životinjama nisu pokazale prokonvulzivna svojstva (*videti odeljak 5.3*). Stoga, ne očekuju se kliničke posledice kod istovremene primene ECT i leka Melaxin.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija sprovedena su samo na odraslima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su dostupni ograničeni podaci (manje od 300 trudnoća) o primeni agomelatina u periodu trudnoće. Studije sprovedene 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 izbegavanje primene leka Melaxin tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se agomelatin ili njegovi metaboliti izlučuju u mleko žena koje doje. Dostupni farmakodinamski/toksikološki podaci dobijeni iz ispitivanja na životinjama pokazuju da se agomelatin/metaboliti izlučuju u mleko (*videti odeljak 5.3*). Ne može se isključiti rizik po novorođenče/odojče.

Potrebno je doneti odluku da li prekinuti dojenje ili prekinuti terapiju agomelatinom, uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist terapije za majku.

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

Agomelatin može uticati na psihofizičke sposobnosti.

Uzimajući u obzir da su vrtoglavica i somnolencija česta neželjena dejstva, potrebno je upozoriti pacijente da budu oprezni prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Neželjene neželjene reakcije su obično bile blagok do umerenog intenziteta i javljale su se tokom prve dve nedelje terapije.

Najčešće neželjene reakcije bile su glavobolja, mučnina i vrtoglavica. Ove neželjena dejstva su uglavnom bila prolaznog karaktera 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 rangirane prema učestalosti javljanja: 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). Učestalosti nisu korigovane prema primeni placeba.

Klase sistema organa	Učestalost	Neželjena dejstva
Psihijatrijski poremećaji	Često	Anksioznost
		Abnormalni snovi*
	Povremeno	Suicidne misli ili ponašanje (<i>videti odeljak 4.4</i>)
		Agitacija i povezani simptomi* (kao što su iritabilnost i nemir)
		Agresivnost*
		Košmari*
		Manija/hipomanija* Ovi simptomi se, takođe, mogu pojaviti kao posledica osnovne bolesti (<i>videti odeljak 4.4</i>).
Stanje konfuzije*		
Retko	Halucinacije*	
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Glavobolja
	Često	Vrtoglavica
		Somnolencija
		Insomnija
	Povremeno	Migrena
		Parestezija
		Sindrom nemirnih nogu*
Retko	Akatizija*	
Poremećaji oka	Povremeno	Zamagljen vid
Poremećaji uha i labirinta	Povremeno	Tinitus*
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Mučnina
		Dijareja
		Konstipacija
		Abdominalni bol
		Povraćanje*
Hepatobilijarni poremećaji	Često	Povećanje vrednosti ALT i/ili AST (u kliničkim ispitivanjima, povećanje > 3 puta 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	Povećana vrednost gama-glutamilttransferaze* (GGT) (> 3 puta od gornje granice referentnih vrednosti)

	Retko	Hepatitis Povećana vrednost alkalne fosfataze* (>3 puta 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-skeletnog sistema i vezivnog tkiva	Često	Bol u leđima Mijalgija*
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 ili opšta 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 α , β -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 životinjskim modelima sa depresijom (test naučene bespomoćnosti, test očajanja (*engl. despair test*), hronični blagi stres), kao i na modelima sa desinhronizovanim cirkadijalnim 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 velike depresivne epizode ispitivane su 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 u terapiji velike depresivne epizode kod odraslih, sa fiksnom dozom 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 leka je primećena i kod pacijenata sa težim oblikom depresije (početna vrednost HAM-D \geq 25) u svim pozitivnim placebo kontrolisanim studijama.

Stop 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 6 od 7 ispitivanja efikasnosti u heterogenoj populaciji odraslih pacijenata koji boluju od depresije, u odnosu na SSRI/SNRI (sertralin, escitalopram, fluoksetin, venlafaksin ili duloksetin). Antidepresivni efekat je procenjen HAMD-17 skorom, bilo kao primarni ili sekundarni parametar praćenja efikasnosti. Održavanje antidepresivnog efekta 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, prevenciju relapsa depresije, mereno vremenom do pojave relapsa. Incidenca pojave relapsa tokom 6-mesečnog dvostruko-slepeg perioda praćenja pacijenata je bila 22% za grupu koja je primala agomelatin i 47% za grupu koja je primala placebo.

Agomelatin nema uticaj na dnevnu budnost i memoriju pri primeni kod zdravih dobrovoljaca. Kod pacijenata koji boluju od depresije, 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 skraćanje vremena do početka spavanja pri minimalnoj frekvenci otkucaja srca. Tokom 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 mereno *Sex Effects* skalom (engl. *Sex Effects Scale, SEXFX*). Zajednička analiza ispitivanja u kojima je korišćena Arizona Sexual Experience skala (engl. *Arizona Sexual Experience Scale, 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 neutralni efekat na srčanu frekvencu i vrednosti krvnog pritiska.

U ispitivanju koje je dizajnirano da proceni simptome prestanka primene leka na osnovu (emgl. *Discontinuation Emergent Signs and Symptoms, DESS*) kontrolne liste kod pacijenata koji su u remisiji depresije, agomelatin nije indukovao sindrom obustave nakon iznenadnog prekida terapije. Agomelatin nema potencijal za zloupotrebu, kako je izmereno u ispitivanjima kod zdravih dobrovoljaca, specifičnom vizuelnom analognom skalom ili kontrolnom listom (engl. *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 skoru, koji je bio primarni parametar praćenja ishoda. Analizom stope odgovora (procenat pacijenata) 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 koji boluju od velike depresivne epizode, čije se stanje nije dovoljno poboljšalo 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. Procenat pacijenata sa najmanje jednim simptomom obustave, nedelju dana nakon prekida 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 velike depresivne epizode (*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 utiče na 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, hidrosilovani 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 postoje samo ograničeni klinički podaci o primeni leka u ovoj populaciji pacijenata (*videti odeljak 4.2*).

Oštećenje funkcije jetre

U specifičnom ispitivanju koje je uključivalo 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 na starijim pacijentima (≥ 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 dozu od 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, primećeni su sedativni efekti kod miševa, pacova i majmuna.

Kod glodara, uočena je značajna indukcija CYP2B, kao i umerena indukcija CYP1A i CYP3A pri primeni doze od 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 i majmuna u studijama toksičnosti ponovljenih doza.

Agomelatin prolazi kroz placentu u fetuse skotnih pacova.

Reproduktivna ispitivanja sprovedena na pacovima i kunićima nisu pokazala uticaj agomelatina na plodnost, embriofetalni razvoj, kao i na prenatalni 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 ispitivanjima 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.

Farmakološka ispitivanja bezbednosti primene leka nisu pokazala efekte 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 primećena 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

Kalcijum-hidrogenfosfat dihidrat

Natrijum-skrobglikolat (tip A)

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Magnezijum-stearat

Film obloga

Laktoza, monohidrat

Hipromeloza

Gvožđe-oksidi žuti (E172)

Makrogol 4000

Titanijum-dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

18 meseci

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je OPA/Al/PE + kalcijum oksid desikant//AL//PE blister sa 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 2 blistera (28 film tableta) i Uputstvom 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

ADOC D.O.O. BEOGRAD, Beograd, Milorada Jovanovića 11

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-04675-20-002

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

Datum prve dozvole: 17.03.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2023.