

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Agodeprin, 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 25 mg agomelatyny (*Agomelatinum*), w postaci agomelatyny z moczniakiem.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletką zawiera 55 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana

Ciemnożółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wyciśniętym napisem 25 na jednej stronie. Przybliżone wymiary 8,5 mm x 4,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Agodeprin jest wskazany do leczenia epizodów ciężkiej depresji u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 25 mg raz na dobę przyjmowana doustnie wieczorem przed snem.

Jeśli po dwóch tygodniach leczenia nie ma poprawy, dawkę można zwiększyć do 50 mg raz na dobę, tzn. do dwóch tabletek po 25 mg przyjmowanych razem przed snem.

Decyzję o zwiększeniu dawki należy podejmować biorąc pod uwagę większe ryzyko zwiększenia aktywności aminotransferaz. Każde zwiększenie dawki do 50 mg wymaga indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta i ścisłego kontrolowania wyników badań czynności wątroby.

Przed rozpoczęciem leczenia należy u wszystkich pacjentów przeprowadzić badania czynności wątroby. Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy 3-krotnie przewyższa górną granicę normy, GGN (patrz punkty 4.3 i 4.4).

W trakcie leczenia należy okresowo kontrolować aktywność aminotransferaz: po około trzech tygodniach, sześciu tygodniach (koniec ostrej fazy), dwunastu tygodniach i dwudziestu czterech tygodniach leczenia (koniec fazy podtrzymującej), a później, gdy jest to klinicznie wskazane (patrz także punkt 4.4). Leczenie należy przerwać, jeśli aktywność aminotransferaz wynosi $>3 \times$ GGN (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Podczas zwiększania dawki należy ponownie przeprowadzać badania czynności wątroby z tą samą częstotnością, jak podczas rozpoczynania leczenia.

Czas trwania leczenia

Pacjenci z depresją powinni być leczeni wystarczająco długo (co najmniej przez 6 miesięcy) w celu upewnienia się, że objawy ustąpiły.

Zmiana z leku przeciwdepresyjnego z grupy SSRI/SNRI na agomelatynę

Po odstawieniu leku przeciwdepresyjnego z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) lub inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) możliwe jest wystąpienie objawów z odstawienia. W celu ich uniknięcia należy zapoznać się z informacją o sposobie przerywania leczenia, podaną w ChPL stosowanego leku. Podawanie agomelatyny można rozpocząć od razu w trakcie zmniejszania dawki leku z grupy SSRI/SNRI (patrz punkt 5.1).

Przerwanie leczenia

Przerwanie leczenia nie wymaga zmniejszania dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Ustalono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania agomelatyny (25 do 50 mg na dobę) u pacjentów w podeszłym wieku (<75 lat) z depresją. Nie udokumentowano działania leku u pacjentów ≥ 75 lat, dlatego agomelatyny nie należy stosować u pacjentów z tej grupy wiekowej (patrz punkty 4.4 i 5.1). Nie jest konieczna zmiana dawki w zależności od wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie odnotowano istotnych zmian parametrów farmakokinetycznych agomelatyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Dostępne są jednak tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania agomelatyny u pacjentów z ciężkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i epizodami ciężkiej depresji. Z tego względu należy zachować ostrożność przepisując agomelatynę tym pacjentom.

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie agomelatyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono jeszcze bezpieczeństwa stosowania i skuteczności agomelatyny u dzieci w wieku od 2 lat w leczeniu epizodów ciężkiej depresji. Brak dostępnych danych (patrz punkt 4.4). Nie stosuje się agomelatyny u dzieci od urodzenia do 2 lat w leczeniu epizodów ciężkiej depresji.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki produktu Agodeprin można przyjmować niezależnie od posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

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

Zaburzenia czynności wątroby (np. marskość lub czynna choroba wątroby) lub aktywność aminotransferaz $>3 \times$ GGN (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP1A2 (tj. fluwoksamina, ciprofloksacyna), patrz punkt 4.5.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kontrolowanie czynności wątroby

Po wprowadzeniu agomelatyny do obrotu zgłaszano u pacjentów nią leczonych przypadki uszkodzenia wątroby, w tym niewydolność wątroby (kilka wyjątkowych przypadków zakończonych zgonem lub wymagających przeszczepienia wątroby u pacjentów z czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych $>10 \times$ GGN, zapalenie wątroby i żółtaczkę (patrz punkt 4.8). Większość z nich wystąpiła w pierwszych miesiącach leczenia. Uszkodzenie wątroby dotyczy głównie hepatocytów, a zwiększone aktywności aminotransferaz w surowicy powracają zwykle do wartości prawidłowych po odstawieniu agomelatyny.

Przed rozpoczęciem leczenia należy zachować ostrożność, a przez cały okres leczenia dokładnie kontrolować przebieg leczenia u wszystkich pacjentów, zwłaszcza jeśli istnieją u nich czynniki ryzyka uszkodzenia wątroby lub otrzymują jednocześnie produkty lecznicze, których stosowanie wiąże się z ryzykiem uszkodzenia wątroby.

- *Przed rozpoczęciem leczenia*

Agomelatynę należy przepisywać po dokonaniu uważnej oceny korzyści i ryzyka pacjentom z czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby, takimi jak:

- otyłość lub nadwaga i (lub) niealkoholowe stłuszczenie wątroby, cukrzyca;
- zaburzenie wywołane spożywaniem alkoholu i (lub) spożywanie znacznych ilości alkoholu

oraz pacjentom otrzymującym jednocześnie produkty lecznicze, których stosowanie wiąże się z ryzykiem uszkodzenia wątroby.

U wszystkich pacjentów należy wykonać wstępne badania czynności wątroby, a leczenia nie należy rozpoczynać u pacjentów z początkową aktywnością AlAT i (lub) AspAT $>3 \times$ GGN (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność podczas stosowania agomelatyny u pacjentów, u których aktywność aminotransferaz przed rozpoczęciem leczenia była zwiększona ($>$ GGN, ale $\leq 3 \times$ GGN).

- Jak często wykonywać badania czynności wątroby

- przed rozpoczęciem leczenia
- następnie:
 - po około 3 tygodniach,
 - po około 6 tygodniach (koniec ostrej fazy),
 - po około 12 i 24 tygodniach (koniec fazy podtrzymującej),
 - a później, gdy jest to wskazane klinicznie.
- Podczas zwiększania dawki należy ponownie przeprowadzać badania czynności wątroby z tą samą częstotnością, jak podczas rozpoczynania leczenia.

U każdego pacjenta, u którego nastąpi zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, badania czynności wątroby należy powtórzyć w ciągu 48 godzin.

- *W czasie leczenia*

Leczenie agomelatyną należy natychmiast przerwać, jeśli:

- u pacjenta wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy uszkodzenia wątroby (takie jak ciemne zabarwienie moczu, jasne zabarwienie stolca, zażółcenie skóry i (lub) oczu, ból w prawej górnej części brzucha, wystąpienie utrzymującego się i niewyjaśnionego zmęczenia);
- aktywność aminotransferaz w surowicy jest $>3 \times$ GGN.

Po odstawieniu agomelatyny badania czynności wątroby należy powtarzać do czasu, aż aktywność aminotransferaz powróci do normy.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie zaleca się stosowania agomelatyny w leczeniu depresji u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, gdyż nie ustalono jej bezpieczeństwa i skuteczności w tej grupie wiekowej. W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży otrzymujących inne leki przeciwdepresyjne częściej niż po zastosowaniu placebo obserwowano zachowania związane z samobójstwem (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (głównie agresja, sprzeciw i gniew), patrz punkt 4.2.

Osoby w podeszłym wieku

Nie udokumentowano działania agomelatyny u pacjentów w wieku ≥ 75 lat, dlatego nie należy jej stosować u pacjentów z tej grupy wiekowej (patrz także punkty 4.2 i 5.1).

Stosowanie u osób w podeszłym wieku z otępieniem

Agomelatyny nie należy stosować w leczeniu epizodów ciężkiej depresji u osób w podeszłym wieku z otępieniem, gdyż nie ustalono jej bezpieczeństwa i skuteczności u tych pacjentów.

Zaburzenie afektywne dwubiegunowe/mania/hipomania

Agomelatynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, manią lub hipomanią w wywiadzie, a leczenie należy przerwać, jeżeli u pacjenta wystąpią objawy manii (patrz punkt 4.8).

Samobójstwo/myśli samobójcze

Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstwa (zachowań samobójczych). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej remisji. Ponieważ poprawa może nie wystąpić w ciągu pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji do czasu wystąpienia poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym okresie powrotu do zdrowia.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci wykazujący przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze należą do grupy zwiększonego ryzyka myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, przyjmujących leki przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy zwiększonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP1A2 (patrz punkty 4.3 i 4.5)

Należy zachować ostrożność przepisując agomelatynę razem z umiarkowanymi inhibitorami CYP1A2 (np. propranololem, enoksacyną), gdyż może to powodować zwiększoną ekspozycję na agomelatynę.

Nietolerancja laktozy

Agodeprin zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Agodeprin zawiera sól

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwe interakcje wpływające na agomelatynę

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

Fluwoksamina, silny inhibitor CYP1A2 i umiarkowany inhibitor CYP2C9, w znaczącym stopniu hamuje metabolizm agomelatyny, powodując 60-krotne (zakres 12-412 razy) zwiększenie ekspozycji na agomelatynę. Dlatego jednoczesne stosowanie agomelatyny i silnych inhibitorów CYP1A2 (tj. fluwoksamina, cyprofloksacyna) jest przeciwwskazane.

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

Ryfampicyna, lek indukujący wszystkie trzy cytochromy uczestniczące w metabolizmie agomelatyny, może zmniejszać jej biodostępność.

Palenie tytoniu pobudza aktywność CYP1A2 i wykazano, że zmniejsza biodostępność agomelatyny, zwłaszcza u nałogowych palaczy (≥ 15 papierosów/dobę), patrz punkt 5.2.

Możliwy wpływ agomelatyny na inne produkty lecznicze

W warunkach *in vivo* agomelatyna nie pobudza izoenzymów CYP450. *In vivo* nie hamuje aktywności CYP1A2, a *in vitro* nie hamuje innych izoenzymów CYP450. Dzięki temu agomelatyna nie zmienia ekspozycji na produkty lecznicze metabolizowane przez CYP450.

Inne produkty lecznicze

W badaniach klinicznych I fazy nie dowiedziono interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych z produktami leczniczymi, które mogłyby być przepisywane razem z agomelatyną pacjentom populacji docelowej: pochodnymi benzodiazepiny, litem, paroksetyną, flukonazolem i teofiliną.

Alkohol

Nie jest wskazane łączenie agomelatyny z alkoholem.

Terapia elektrowstrząsami (TE)

Brak doświadczenia dotyczącego jednoczesnego stosowania agomelatyny i TE. Badania na zwierzętach nie wykazały właściwości prodrgawkowych (patrz punkt 5.3). Dlatego skutki kliniczne jednoczesnego leczenia agomelatyną i elektrowstrząsami są uważane za mało prawdopodobne.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma lub są ograniczone dane (dotyczą mniej niż 300 przypadków ciąży) dotyczące stosowania agomelatyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni ani pośredni szkodliwy wpływ na ciążę, rozwój zarodka i (lub) płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Ze względów bezpieczeństwa należy unikać stosowania agomelatyny podczas ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy agomelatyna i (lub) jej metabolity przenikają do mleka kobiecego. Dostępne

farmakodynamiczne i toksykologiczne dane z badań na zwierzętach wykazały obecność agomelatyny i (lub) jej metabolitów w mleku (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków lub niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać lub nie podejmować leczenia agomelatyną, biorąc pod uwagę korzyść z karmienia piersią dla dziecka i korzyść z leczenia dla kobiety.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Agomelatyna wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponieważ zawroty głowy i senność są częstymi działaniami niepożądanymi agomelatyny, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane były zazwyczaj łagodne i występowały w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy, nudności i zawroty głowy. Były one zazwyczaj przemijające i nie powodowały konieczności przerwania leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane obserwowane w trakcie badań klinicznych kontrolowanych placebo oraz z zastosowaniem leku kontrolnego.

Częstości działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Częstości nie korygowano względem placebo.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia psychiczne	często	niepokój
		nieprawidłowe sny*
	niezbyt często	myśli lub zachowania samobójcze (patrz punkt 4.4)
		pobudzenie i związane z tym objawy* (takie jak drażliwość i niepokój ruchowy)
		agresja*
		koszmary senne*
		mania/hipomania*
		objawy te mogą być również spowodowane przez chorobę podstawową (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	stan splątania*
		omamy*
	często	ból głowy
		zawroty głowy
		senność
	niezbyt często	bezsenność
		migrena
		parestezje
Zaburzenia oka	niezbyt często	zespół niespokojnych nóg*
		akatyzia*
Zaburzenia ucha i błędnika	niezbyt często	niewyraźne widzenie
Zaburzenia żołądka i jelit	często	szumy uszne*
		nudności

		biegunka
		zaparcie
		ból brzucha
		wymioty*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	często	zwiększona aktywność AlAT i (lub) AspAT (w badaniach klinicznych zwiększenie ich aktywności >3 x GGN obserwowano u 1,2% pacjentów przyjmujących agomelatynę w dawce dobowej 25 mg, u 2,6% pacjentów przyjmujących agomelatynę w dawce dobowej 50 mg i u 0,5% pacjentów otrzymujących placebo.
	niezbyt często	zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy*, GGT (>3 x GGN)
	rzadko	zapalenie wątroby
		zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej* (>3 x GGN)
		niewydolność wątroby* (1)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	żółtaczk*
		nadmierne pocenie się
		wyprysk
		świąd*
	rzadko	pokrzywka*
		wysypka rumieniowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często	obrzęk twarzy i obrzęk naczynioruchowy*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	często	ból pleców
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	rzadko	zatrzymanie moczu*
Badania diagnostyczne	często	zmęczenie
	często	zwiększenie masy ciała*
	niezbyt często	zmniejszenie masy ciała*

GGN = górna granica normy

* Częstość działań niepożądanych pochodzących ze spontanicznych zgłoszeń w trakcie badań klinicznych.

(1) Zgłoszono kilka wyjątkowych przypadków zakończonych zgonem lub wymagających przeszczepienia wątroby u pacjentów z czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Doświadczenie dotyczące przedawkowania agomelatyny jest ograniczone. Zgłaszano następujące objawy: ból w nadbrzuszu, senność, zmęczenie, pobudzenie, niepokój, napięcie, zawroty głowy, sinica lub złe samopoczucie.

U jednej osoby przyjęcie 2450 mg agomelatyny nie wywołało zaburzeń sercowo-naczyniowych ani

biologicznych, a stan zdrowia samoistnie powrócił do normy.

Postępowanie

Nie jest znana odtrutka na agomelatynę. Postępowanie w przypadku przedawkowania powinno obejmować leczenie objawów klinicznych i rutynową kontrolę stanu pacjenta. Zaleca się obserwację medyczną w warunkach specjalistycznych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: psychoanaleptyki, inne leki przeciwdepresyjne.

Kod ATC: N06AX22

Mechanizm działania

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

W modelach zwierzęcych agomelatyna przywraca zakłócony rytm okołodobowy. Zwiększa uwalnianie noradrenaliny i dopaminy, zwłaszcza w korze czołowej i nie wpływa na pozakomórkowe stężenia serotoniny.

Działania farmakodynamiczne

Wykazano działanie agomelatyny podobne do działania przeciwdepresyjnego w zwierzęcych modelach depresji (wyuczony test bezradności, test rozpacz, przewlekły umiarkowany stres), a także w modelach desynchronizacji rytmu okołodobowego i w modelach związanych ze stresem i lękiem.

U ludzi agomelatyna ma właściwości pozytywnego przesunięcia faz; wywołuje przyspieszoną fazę snu, zmniejszenie temperatury ciała i rozpoczęcie działania melatoniny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania agomelatyny w epizodach ciężkiej depresji badano w programie klinicznym z udziałem 7900 pacjentów leczonych agomelatyną.

Przeprowadzono 10 kontrolowanych placebo badań w celu oceny krótkoterminowej skuteczności agomelatyny w leczeniu epizodu ciężkiej depresji u dorosłych, z zastosowaniem stałej i (lub) zwiększanej dawki. Pod koniec leczenia (6 lub 8 tygodni) w 6 spośród 10 krótkotrwałych, kontrolowanych placebo badań z podwójnie ślełą próbą wykazano znaczącą skuteczność agomelatyny w dawce 25-50 mg. Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana punktacji w 17-punktowej skali oceny depresji Hamiltona (HAM-D-17) wobec wartości wyjściowych. W dwóch badaniach z aktywną kontrolą (paroksetyna lub fluoksetyna), która potwierdziła czułość badania, nie udało się wykazać różnic między stosowaniem agomelatyny a placebo. Agomelatyny nie porównywano bezpośrednio z paroksetyną czy fluoksetyną, gdyż oba leki dodano w celu zapewnienia czułości badań. Wyniki dwóch innych badań nie były rozstrzygające, gdyż nie udało się wykazać różnic między paroksetyną lub fluoksetyną (aktywne kontrole) a placebo. Jednak w tych badaniach nie wolno było zwiększać dawki początkowej ani agomelatyny, ani paroksetyny czy fluoksetyny, nawet gdy odpowiedź na leczenie nie była odpowiednia.

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

W porównaniu z placebo, wskaźniki odpowiedzi po podaniu agomelatyny były statystycznie znacząco większe. Większą skuteczność (2 badania) lub nie mniejszą skuteczność (4 badania) wykazano w sześciu z siedmiu badań w zróżnicowanych populacjach dorosłych pacjentów z depresją,

w porównaniu z lekami z grupy SSRI i SNRI (sertralina, escitalopram, fluoksetyna, wenlafaksyna lub duloksetyna). Działanie przeciwdepresyjne oceniano stosując punktację w skali HAM-D-17 jako pierwszorzędowy lub drugorzędowy punkt końcowy.

Utrzymywanie się działania przeciwdepresyjnego wykazano w badaniu zapobiegania nawrotom. Pacjentów, którzy w trwającej 8/10 tygodni otwartej fazie badania odpowiadali na leczenie agomelatyną w dawce 25-50 mg raz na dobę, przydzielono losowo do grupy otrzymującej przez kolejne 6 miesięcy agomelatynę w dawce 25-50 mg raz na dobę albo do grupy otrzymującej placebo. Wykazano statystycznie istotną ($p=0,0001$) przewagę agomelatyny w dawce 25-50 mg raz na dobę nad placebo w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, zapobiegania nawrotom depresji, mierzonego jako czas do wystąpienia nawrotu. Częstość nawrotów podczas 6-miesięcznego okresu obserwacji z zastosowaniem podwójnie ślepej próby wynosiła 22% i 47%, odpowiednio dla agomelatyny oraz placebo.

U zdrowych ochotników agomelatyna nie zmienia czujności w ciągu dnia ani pamięci. U pacjentów z depresją leczenie agomelatyną w dawce 25 mg wydłużało sen wolnofalowy bez zmiany czasu trwania fazy REM (ang. Rapid Eye Movement) lub opóźnienia jej wystąpienia. Agomelatyna w dawce 25 mg wywoływała także przyspieszenie czasu zasypiania i czasu do zmniejszenia częstości akcji serca. W ocenie pacjentów od pierwszego tygodnia leczenia znacznie poprawił się czas zasypiania i jakość snu, bez zaburzenia sprawności w ciągu dnia.

W szczególnym badaniu porównawczym zaburzeń funkcji seksualnych u zdrowiejących pacjentów z depresją odnotowano liczbową tendencję (nieistotną statystycznie) do mniej licznych zaburzeń funkcji seksualnych u osób leczonych agomelatyną niż u osób leczonych wenlafaksyną (w skali SEXFX (ang. Sex Effects Scale), dotyczących osiągania podniecenia lub orgazmu. Łączna analiza wyników badań wykorzystująca skalę ASEX (ang. Arizona Sexual Experience Scale) wykazała, że stosowanie agomelatyny nie wiązało się z zaburzeniami funkcji seksualnych. U zdrowych ochotników agomelatyna zachowywała funkcje seksualne w porównaniu z paroksetyną.

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

W badaniu zaprojektowanym w celu oceny objawów z odstawienia za pomocą listy kontrolnej DESS (ang. Discontinuation Emergent Signs and Symptoms) u zdrowiejących pacjentów z depresją, nagłe odstawienie agomelatyny nie indukowało zespołu odstawienia.

Agomelatyna nie ma potencjału uzależniającego, jak wykazano w badaniach u zdrowych ochotników z zastosowaniem specyficznej wizualnej skali analogowej lub 49 punktowej listy kontrolnej ARCI (ang. Addiction Research Center Inventory). W 8-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem agomelatyny w dawce 25-50 mg na dobę u pacjentów w podeszłym wieku z depresją (≥ 65 lat, $N=222$, w tym 151 osób przyjmujących agomelatynę) wykazano statystycznie istotną różnicę wynoszącą 2,67 punktu w skali HAM-D, będącej pierwszorzędowym punktem końcowym. Analiza odsetka osób odpowiadających na leczenie wykazała przewagę agomelatyny. Nie obserwowano poprawy u pacjentów w bardzo podeszłym wieku (≥ 75 lat, $N=69$, w tym 48 osób przyjmujących agomelatynę). Tolerancja agomelatyny u pacjentów w podeszłym wieku i u młodszych osób dorosłych była porównywalna.

Przeprowadzono specyficzne kontrolowane, trwające 3 tygodnie badanie u pacjentów z epizodami ciężkiej depresji, u których nie uzyskano wystarczającej poprawy po zastosowaniu paroksetyny (SSRI) lub wenlafaksyny (SNRI). Podczas zmiany tych leków przeciwdepresyjnych na agomelatynę wystąpiły objawy z odstawienia, zarówno po nagłym przerwaniu terapii lekiem z grupy SSRI lub SNRI, jak i podczas stopniowego zmniejszania ich dawki. Objawy odstawienia mogą być mylone z brakiem wczesnych korzyści ze stosowania agomelatyny.

Odsetek pacjentów, u których wystąpił co najmniej jeden objaw odstawienia po tygodniu od zaprzestania stosowania leku z grupy SSRI/SNRI, był mniejszy w grupie o długim okresie zmniejszania dawki (stopniowe odstawianie SSRI/SNRI w ciągu 2 tygodni) niż w grupie o krótkim okresie zmniejszania dawkowania (stopniowe odstawianie SSRI/SNRI w ciągu 1 tygodnia) oraz

w grupie, u której dokonano nagłej zamiany (nagłe odstawienie leku) i wynosił, odpowiednio: 56,1%, 62,6% i 79,8%.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego agomelatynę w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu epizodów ciężkiej depresji (patrz punkt 4.2 – informacja dotycząca stosowania u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i biodostępność

Agomelatyna podana doustnie jest szybko i dobrze ($\geq 80\%$) wchłaniana. Bezwzględna biodostępność jest mała ($< 5\%$ doustnej dawki leczniczej), a zmienność międzyosobnicza znacząca. Biodostępność u kobiet jest większa niż u mężczyzn. Jej wartość zwiększają doustne środki antykoncepcyjne, a zmniejsza palenie tytoniu. Maksymalne stężenie w osoczu uzyskuje się w ciągu 1 do 2 godzin.

W zakresie dawek leczniczych ogólnoustrojowa ekspozycja na agomelatynę zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Po zastosowaniu większych dawek występuje efekt nasycenia procesu pierwszego przejścia.

Spożycie pokarmu (posiłek standardowy lub bogatotłuszczowy) nie wpływa na biodostępność ani szybkość wchłaniania. Zmienność jest zwiększona po posiłku bogatotłuszczowym.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 35 l, a wiązanie z białkami osocza 95%. Jest ono niezależne od stężenia agomelatyny i nie zmienia się wraz z wiekiem ani u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wielkość wolnej frakcji leku jest dwukrotnie większa.

Metabolizm

Po podaniu doustnym agomelatyna jest szybko metabolizowana głównie przez CYP1A2, ale w przemianach biorą udział również izoenzymy CYP2C9 i CYP2C19, choć w mniejszym stopniu.

Główne, nieczynne metabolity (pochodne uwodnione i demetylowane) są szybko sprzęgane i wydalone w moczu.

Wydalenie

Wydalenie następuje szybko, średni okres półtrwania w osoczu wynosi 1 do 2 godzin. Klirens jest duży (około 1100 ml/min) i głównie metaboliczny.

Agomelatyna wydalana jest głównie w moczu (80%) w postaci metabolitów, a w znikomej części w postaci niezmienionej.

Wielokrotne podawanie nie zmienia kinetyki.

Zaburzenia czynności nerek

Nie odnotowano znaczącej modyfikacji parametrów farmakokinetycznych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($n=8$, dawka pojedyncza 25 mg), ale u pacjentów z ciężkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność ze względu na dostępność ograniczonych danych klinicznych ich dotyczących (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

W szczególnym badaniu z udziałem pacjentów z marskością, z przewlekłymi lekkimi (klasa A wg Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B wg Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby, ekspozycja na agomelatynę po podaniu dawki 25 mg była znacząco zwiększona (odpowiednio 70- i 140-krotnie) w porównaniu z ochotnikami dopasowanymi pod względem wieku, masy ciała,

palenia tytoniu i bez niewydolności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Osoby w podeszłym wieku

W badaniu farmakokinetycznym z udziałem osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat) wykazano, że po podaniu agomelatyny w dawce 25 mg średnia wartość AUC była 4-krotnie, a średnia wartość $C_{\max}$ 13-krotnie większa u osób w wieku ≥ 75 lat niż u osób w wieku < 75 lat. Łączna liczba pacjentów otrzymujących dawkę 50 mg była za mała, aby wyciągnąć jakiekolwiek wnioski. U osób w podeszłym wieku zmiana dawki nie jest konieczna.

Grupy etniczne

Brak danych dotyczących wpływu rasy na farmakokinetykę agomelatyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

U gryzoni odnotowano znaczącą indukcję CYP2B i umiarkowaną indukcję CYP1A i CYP3A po podaniu dawek od 125 mg/kg mc./dobę, podczas gdy u małp indukcja CYP2B i CYP3A po zastosowaniu dawek 375 mg/kg mc./dobę była niewielka. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym na gryzoniach i małpach nie obserwowano działania hepatotoksycznego.

Agomelatyna przenika przez łożysko i do płodów u ciężarnych samic szczura.

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

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

W badaniach działania rakotwórczego agomelatyna w dawce co najmniej 110 razy większej od dawki leczniczej zwiększała częstość nowotworów wątroby u szczurów i myszy. Nowotwory wątroby są najprawdopodobniej związane z indukcją enzymów swoistą dla gryzoni. Stwierdzana u szczurów częstość łagodnych gruczolakowłókniaków gruczołu sutkowego była zwiększona przy dużej ekspozycji (60-krotnie większej niż po zastosowaniu dawki leczniczej), ale pozostawała w zakresie odnotowanym u kontroli.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka Opadry II 31F220007 Yellow
Laktoza jednowodna
Hypromeloza 2910
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Makrogol 4000
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry kalendarzowe z folii OPA/Aluminium/PE ze środkiem pochłaniającym wilgoć (wapnia tlenek) /Aluminium/PE w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 7, 14, 28, 42, 56, 84, 98 i 100 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 24901

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7.09.2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.08.2019