

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Mentela[®], 25 mg, film tablete

INN: agomelatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 44,74 mg agomelatin/limunska kiselina ko-kristala, što odgovara 25 mg agomelatina.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: jedna film tableta sadrži 0,2 mg natrijuma.

Za listu ostalih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Žuta, duguljasta, bikonveksna film tableta, dužine 9,0 mm i 4,5 mm širine.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Mentela 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 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 transaminaze 3 puta prelaze 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 transaminaze 3 puta prelaze 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 smanjivanje doze pri obustavljanju terapije agomelatinom.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Efikasnost i bezbednost agomelatina (25 do 50 mg/dan) ustanovljene su kod starijih pacijenata sa depresijom ispod 75 godina starosti. 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 prilagođavanje doze leka 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 velikom depresivnom epizodom i teškim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Zbog toga je potreban oprez pri propisivanju agomelatina ovoj grupi pacijenata.

Oštećenje funkcije jetre

Agomelatin je kontraindikovao 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 starije, nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka (*videti odeljak 4*).

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

Način primene

Oralna primena.

Lek Mentela, film tablete se mogu uzimati sa ili bez hrane.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.
- Oštećenje funkcije jetre (npr. ciroza ili aktivno oboljenje jetre) ili povećanje vrednosti transaminaza više od 3 puta u odnosu na 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 funkcije 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 bilo uglavnom hepatocelularno sa serumskim transaminazama, 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 istovremena primena lekova povezanih sa rizikom od oštećenja jetre.

Pre započinjanja terapije

Terapiju agomelatinom treba započeti nakon pažljivog razmatranja 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 konzumiranja alkohola i/ili prekomerna konzumacija alkohola i istovremena upotreba sa lekovima koji su povezani sa rizikom od oštećenja jetre.

Treba sprovesti osnovne testove funkcije jetre kod svih pacijenata i terapiju ne treba započeti kod pacijenata kod kojih su osnovne vrednosti ALT i/ili AST tri puta veće od gornje granice referentnih vrednosti (*videti odeljak 4.3*). Potreban je oprez kada se agomelatin primenjuje kod pacijenata sa transaminazama povišenim pre započinjanja terapije ($>$ od gornje granice referentnih vrednosti i $\leq$ tri puta od gornje granice referentnih vrednosti).

- Učestalost funkcionalnih testova jetre
- pre početka terapije
- a zatim:
 - posle približno 3 nedelje
 - posle približno 6 nedelja (kraj akutne faze)
 - posle približno 12 i 24 nedelja (kraj faze održavanja)
 - i nakon toga kada je 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 h kod svakog pacijenta kod koga dođe do povećanja vrednosti transaminaza u serumu.

Tokom terapije

Terapiju agomelatinom treba prekinuti odmah ukoliko:

- postoje simptomi ili znaci potencijalnog oštećenja jetre (taman urin, svetla stolica, žuta prebojenost kože/očiju, bol u predelu gornje desne strane abdomena, pojava upornog i neobjašnjivog zamora).
- se vrednosti transaminaza u serumu povećaju za više od 3 puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrednosti.

Nakon prekida terapije agomelatinom testove funkcije jetre treba redovno ponavljati dok se vrednosti transaminaza u serumu ne vrate u opseg referentnih vrednosti.

Primena u pedijatrijskoj populaciji

Agomelatin se ne preporučuje za terapiju depresije kod pacijenata mlađih od 18 godina, budući da bezbednost i efikasnost agomelatina nisu utvrđene 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, suprotstavljanja i besa), u odnosu na one pacijente koji su primali 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 takođe odeljke 4.2 i 5.1*).

Primena kod starijih pacijenata sa demencijom

Agomelatin 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

Agomelatin 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 značajnije remisije bolesti. S obzirom da poboljšanje ne mora da bude vidljivo tokom prvih nedelja terapije ili duže, potrebno je pažljivo pratiti pacijente dok do ovog poboljšanja ne dođe. Opšte kliničko iskustvo govori o tome da se rizik od suicida može povećati u ranijim fazama oporavka.

Za pacijente sa događajima povezanih 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 neobične promene u ponašanju i da odmah potraže medicinski savet ukoliko ovakvi simptomi postoje.

Kombinacija sa CYP1A2 inhibitorima (*videti odeljke 4.3 i 4.5*)

Potreban je oprez kada se agomelatin propisuje sa umerenim inhibitorima CYP1A2 (npr. propranololom, enoksacinom), čija primena može rezultovati povećanom izloženošću agomelatinu.

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 intereaguju sa ovim izoenzimima mogu smanjiti ili povećati bioraspoloživost agomelatina.

Fluvoksamin, snažni inhibitor CYP1A2 i umereni inhibitor CYP2C9 značajno inhibira metabolizam agomelatina što rezultuje 60 puta (opseg od 12-412) povećanom izloženošću agomelatinu. Posledično, kontraindикована je istovremena primena agomelatina i potentnih inhibitora CYP1A2 (npr. fluvoksamin, ciprofloksacin).

Istovremena primena agomelatina i estrogena (umereni inhibitori CYP1A2) rezultuje nekoliko puta povećanom izloženošću 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.

Lekovi koji se u velikom procentu vezuju za proteine plazme

Agomelatin ne menja koncentracije slobodnih frakcija lekova koji se u visokom procentu vezuju 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 agomelatinom u ciljnoj populaciji pacijenata: benzodiazepinima, litijumom, paroksetinom, flukonazolom i teofilinom.

Alkohol

Kombinovana primena agomelatina i alkohola nije preporučljiva.

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 istovremene primene ECT i agomelatina.

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 dejstva na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, sazrevanje ili postnatalni razvoj (*videti odeljak 5.3*). Kao mera opreza, preporučuje se izbegavanje primene agomelatina tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se agomelatin ili njegovi metaboliti izlučuju u mleko žena koje doje. Dostupni farmakodinamski/toksikološki podaci dobijeni iz studija na životinjama pokazuju da se agomelatin/metaboliti izlučuju u mleko (*videti odeljak 5.3*). Rizik po novorođenčad/odojčad se ne može isključiti. 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 vozilom i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

U kliničkim ispitivanjima, više od 8000 pacijenata je primilo agomelatin.

Neželjene reakcije su uglavnom bile blagog do umerenog intenziteta i javljale su se tokom prve dve nedelje terapije.

Najčešće neželjene reakcije bile su glavobolja, mučnina i vrtoglavica. Ova neželjena dejstva su uglavnom bila prolaznog karaktera i generalno nisu vodila prestanku terapije.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabela u nastavku prikazuje neželjene reakcije uočene u placebo kontrolisanim i kliničkim ispitivanjima sa aktivnom kontrolom.

Neželjene reakcije rangirane prema učestalosti javljanja, mogu biti: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retke ($< 1/10000$) i nepoznate

učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Učestalosti nisu korigovane prema primeni placeba.

Klasifikacija sistema organa	Učestalost	Neželjena dejstva
Psihijatrijski poremećaji	Često	Anksioznost Neuobičajeni snovi*
	Povremeno	Suicidne misli ili ponašanje (<i>videti odeljak 4.4</i>)
		Agitacija i povezani simptomi* (kao što su iritabilnost i nemir)
		Agresivnost*
		Noćne more*
		Konfuzno stanje*
		Manija/hipomanija*
		Ovi simptomi se, takođe, mogu pojaviti kao posledica osnovne bolesti (<i>videti odeljak 4.4</i>).
	Retko	Halucinacije*
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Glavobolja
	Često	Vrtoglavica
		Somnolencija
		Insomnija
	Povremeno	Parestezija
		Sindrom nemirnih nogu*
		Migrena
	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 ALT i/ili AST (u kliničkim ispitivanjima, povećanje > 3 puta od gornje granice referentnih vrednosti, koje je uočeno kod 1,2% pacijenata koji su uzimali 25 mg agomelatina dnevno i 2,6% pacijenata koji su uzimali 50 mg agomelatina dnevno u poređenju sa 0,5% pacijenata koji su primali placebo).
	Povremeno	Povišena gama-glutamilttransferaza* (GGT) (>3 puta od gornje granice referentnih vrednosti)
	Retko	Hepatitis
		Povećana alkalna fosfataza* (>3 puta od gornje granice referentnih vrednosti)

		Insuficijencija jetre ^{*(1)}
		Žutica*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Povremeno	Ekcem
		Hiperhidroza
		Pruritus*
		Urtikarija*
		Eritematozni osip
	Retko	Edem lica i angioedem*
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Često	Bol u leđima
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Retko	Retencija urina*
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često	Umor
Ispitivanja	Često	Povećanje telesne mase*
	Povremeno	Smanjenje telesne mase*

* Učestalost procenjena na osnovu kliničkih ispitivanja za neželjene događaje koji su spontano prijavljeni.

⁽¹⁾ Nekoliko slučajeva je izuzetno prijavljeno 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, zamor, agitacija, anksioznost, napetost, vrtoglavica, cijanoza ili 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 cirkadijalni ritam na životinjskim modelima sa poremećenim cirkadijalnim 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 uznapređovalu fazu spavanja, smanjenje telesne temperature i početak lučenja 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 (tokom 6 ili 8 nedelja), pokazana je značajna efikasnost 25-50 mg agomelatina, u 6 od 10 kratkotrajnih, dvostruko slepih, placebo kontrolisanih studija. 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 izvesti bilo kakav zaključak zato što aktivne kontrole, paroksetin i fluoksetin, nisu uspele da pokažu razliku u odnosu na placebo. Međutim, u ovim studijama nije bilo dozvoljeno povećanje početne doze agomelatina, paroksetina ili fluoksetina, čak i ako 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.

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

Superiornost (2 ispitivanja) ili ne-inferiornost (4 ispitivanja) je prikazana u 6 od 7 studija efikasnosti u heterogenoj populaciji odraslih pacijenata koji boluju od depresije, u poređenju sa 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 otvorenom ispitivanju, 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 placebo ($p=0,0001$), kroz primarni parametar praćenja ishoda, prevenciju relapsa depresije, mereno vremenom do pojave relapsa. Incidenca pojave relapsa tokom 6-mesečnog dvostruko-slepog 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, količine sna ili REM latencije. Agomelatin u dozi od 25 mg, takođe je indukovao ubrzanje 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 (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 neutralni efekat na srčanu frekvencu i vrednosti krvnog pritiska.

U ispitivanju koje je dizajnirano da proceni simptome prestanka primene leka na osnovu *Discontinuation Emergent Signs and Symptoms* (DESS) 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 kod zdravih dobrovoljaca, specifičnom vizuelnom analognom skalom ili *Addiction Research Center Inventory* (ARCI) 49 kontrolnom listom.

U placebo kontrolisanom 8-nedeljnom ispitivanju u kome 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. Analizom stope odgovora (procenat pacijenata), 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 je sprovedeno kod pacijenata koji boluju od velike depresivne epizode, čije se stanje nije dovoljno poboljšalo primenom paroksetina (SSRI) ili venlafaksina (SNRI). Kada se sa ovih antidepresiva prešlo na agomelatin, nastali su simptomi obustave nakon naglog ili postepenog prestanka terapije SSRI ili SNRI. Ovi simptomi obustave mogu biti pomešani sa odsustvom ranih efekata terapije agomelatinom.

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

Pedijatrijska populacija

Evropska Agencija za lekove je izuzela od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja sa agomelatinom u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u terapiji velike depresivne epizode (*videti odeljak 4.2 za informacije o primeni 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, sistemsko izlaganje 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 izmenu bioraspoloživosti leka, kao ni na stopu njegove resorpcije. Varijabilnost se povećava sa primenom masnije hrane.

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 oštećenom funkcijom jetre.

Biotransformacija

Nakon oralne primene, agomelatin se brzo metaboliše i to najviše putem hepatičkog 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 visok (oko 1,100 mL/min) i u suštini metabolički.

Ekskrecija 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 značajne 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), 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 i 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 bilo kakvi 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 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 prelazi u fetuse skotnih pacova kroz placentu.

Reproduktivna ispitivanja sprovedena na pacovima i kunićima nisu pokazala 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 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 specifičnom za glodare. Povećana učestalost pojave fibroadenoma dojki koja je primećena kod pacova koji su bili izloženi velikim dozama (60 puta većim od terapijskih doza), je ipak bila u granici kontrole.

Farmakološka ispitivanja bezbednosti primene leka nisu pokazala efekte agomelatina na hERG (engl. *human Ether à-gogo Related Gene*, hERG) 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, ali nije bilo dozno zavisno, kao i manji efekti na muški reproduktivni sistem bez oštećenja reproduktivne sposobnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

- Celuloza, mikrokristalna, silikonizovana (Prosolv SMCC90)
- Manitol
- Povidon 30
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
- Krospovidon (tip A)
- Natrijum-stearilfumarat
- Magnezijum-stearat
- Stearinska kiselina 50.

Film obloga tablete:

- Hipromeloza 2910/5
- Makrogol 6000
- Titan-dioksid (E171)
- Talk
- Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)
- Voda, prečišćena.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister, OPA/Aluminijum/PVC foil- Al folija, koji sadrži 14 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 2 blistera (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

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb
Vršac

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

515-01-04307-19-001

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

Datum prve dozvole: 11.03.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2022.