

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта	Приложение 1
20190222	
Разрешение №	62065 / 29-03-2023
ВГ/МА/МР	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Агомелатин G.L. Pharma 25 mg филмирани таблетки
Agomelatine G.L. Pharma 25 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа агомелатин-лимонена киселина (agomelatine-citric acid), еквивалентна на 25 mg агомелатин (agomelatine).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 0,2 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка. [Таблетка]

Жълти, продълговати, двойно изпъкнали филмирани таблетки с дължина 9,0 mm и ширина 4,5 mm

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на големи депресивни епизоди. Агомелатин е показан при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната дневна доза е една таблетка от 25 mg, приета перорално вечер преди лягане. След двуседмично лечение, ако няма клинично подобрение, дозата може да бъде увеличена до 50 mg веднъж дневно, т.е. две таблетки от 25 mg приети заедно вечер преди лягане.

Решението за повишаване на дозата трябва да се прецени спрямо по-високия риск от увеличение на трансаминазите. Всяко повишаване на дозата на 50 mg трябва да се прави въз основа на преценка на съотношението полза/риск за отделния пациент и при стриктно проследяване на чернодробните функционални показатели (ЧФП).

Изследвания на чернодробната функция се препоръчва при всички пациенти преди започване на лечението. Не трябва да се започва лечение, ако нивото на серумните трансаминази надвишава 3 пъти горната граница на нормата (вж. точки 4.3 и 4.4).

По време на лечението трансаминазите трябва да се проследяват периодически, например след около три седмици, шест седмици (в края на острата фаза), след около дванайсет и четири седмици (в края на поддържащата фаза) и след това, когато е клинично доказано (вж. също точка 4.4). Лечението трябва да се спре, ако нивото на серумните трансаминази надвиши 3 пъти горната граница на нормата (вж. точки 4.3 и 4.4).

При увеличаване на дозата отново трябва да се изследват функционалните чернодробни показатели със същата периодичност, както при започване на лечението.



Продължителност на лечението

Пациенти с депресия трябва да бъдат лекувани достатъчен период от време, поне 6 месеца, за да е сигурно, че нямат симптоми.

Преминаване от лечение със SSRI/SNRI антидепресанти към агомелатин

Пациентите може да усетят симптоми на отнемане след прекратяване на приема на SSRI/SNRI антидепресанти.

За да се избегне това, трябва да се направи справка в кратката характеристика на съответния SSRI/SNRI как да се прекъсне лечението. Прилагането на агомелатин може да започне веднага, като постепенно се намалява дозата на SSRI/SNRI (вж. точка 5.1).

Прекъсване на лечението

Не се налага постепенно намаляване на дозата за спиране на лечението.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Ефикасността и безопасността на агомелатин (25 до 50 mg/ден) са установени при пациенти в старческа възраст с депресия (< 75 години). Документирана е липса на ефект при пациенти ≥ 75 години. Затова агомелатин не трябва да се използва от пациенти в тази възрастова група (вж. точки 4.4 и 5.1). Не е необходимо коригиране на дозата във връзка с възрастта (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане не са наблюдавани съответни изменения на фармакокинетичните параметри на агомелатин. Все пак данните за употребата на Агомелатин при депресивни пациенти с тежко или умерено бъбречно увреждане и голямо депресивно разстройство са ограничени. По тази причина Агомелатин трябва да се предписва с повишено внимание при такива пациенти.

Чернодробно увреждане

Агомелатин е противопоказан при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на агомелатин при деца на възраст 2 години и повече за лечение на големи депресивни епизоди все още не са установени. Липсват данни (вж. точка 4.4).

Няма съответно приложение на агомелатин при деца от раждането до 2 години за лечение на големи депресивни епизоди.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Филмираните таблетки Агомелатин могат да бъдат приемани със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Чернодробно увреждане (т.е. цироза или активно чернодробно заболяване) или трансаминази над 3 пъти горната граница на нормата (вж. точки 4.2 и 4.4).

Съпътстваща употреба на мощни CYP1A2 инхибитори (напр. флувоксамин, ципрофлоксацин) (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследяване на чернодробната функция

Случаи на чернодробно увреждане, включително чернодробна недостатъчност (съобщени са няколко случая с летален изход или чернодробна трансплантация при пациенти с чернодробно



рискови фактори), повишаване на чернодробните ензими повече от 10 пъти горната граница на нормата, хепатит и жълтеница са съобщени при пациенти, лекувани с агомелатин в периода след пускане на пазара (вж. точка 4.8). Повечето от тях се появяват през първите месеци на лечението. Чернодробното увреждане е предимно от хепатоцелуларен тип със серумни трансаминази, които се възстановяват до нормалните нива след спиране на агомелатин.

Необходимо е повишено внимание преди започване на лечението и провеждане на стриктно наблюдение в периода на лечението при всички пациенти, особено при тези с рискови фактори за чернодробно увреждане или приемащи съпътстващи лекарствени продукти, свързани с риск от чернодробно увреждане.

Преди започване на лечението

Лечение с Агомелатин трябва да се предпише само след внимателна преценка на ползата и риска при пациенти с рискови фактори за чернодробно увреждане, например: затлъстяване/наднормено тегло/неалкохолна хепатостеатоза, диабет, нарушение след злоупотреба с алкохол и/или значителен прием на алкохол или съпътстваща употреба на лекарствени продукти, свързани с риск от чернодробно увреждане.

При всички пациенти, преди започване на лечението, трябва да се направят изследвания на чернодробната функция и не трябва да се започва лечение при пациенти с изходни стойности на ALT и/или AST > 3 пъти горната граница на нормата (вж. точка 4.3). Необходимо е повишено внимание, когато Агомелатин се прилага на пациенти с повишени трансаминази преди започване на лечението (> горната граница на нормата и 3 пъти горната граница на нормата).

• Честота на изследванията на чернодробната функция

- преди започване на лечението
- и след това:
 - след около 3 седмици,
 - след около 6 седмици (край на острата фаза),
 - след около 12 и 24 седмици (край на поддържащата фаза)
 - и след това, когато е клинично показано.
- При увеличаване на дозата отново трябва да се изследват функционалните чернодробни показатели със същата периодичност, както при започване на лечението.

При всеки пациент, който развие повишени серумни трансаминази, изследването на чернодробната функция трябва да се повтори в срок до 48 часа.

В периода на лечение

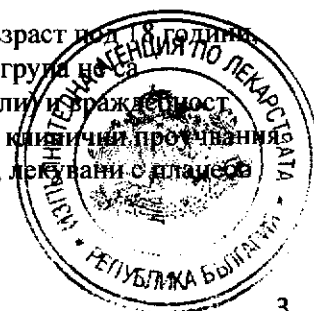
Лечението с Агомелатин трябва незабавно да се прекрати, ако:

- пациентът развие симптоми или признаци на потенциално чернодробно увреждане (например тъмна урина, светли изпражнения, пожълтяване на кожата/очите, болки в дясната горна част на корема, продължаваща новопоявила се и необяснима с други причини умора).
- повишението на серумните трансаминази надхвърля три пъти горната граница на нормата.

След прекратяване на лечението с Агомелатин изследванията на чернодробната функция трябва да се повтарят, докато не настъпи нормализиране на серумните трансаминази.

Употреба при педиатричната популация

Агомелатин не се препоръчва за лечение на депресия при пациенти на възраст под 18 години, тъй като безопасността и ефикасността на Агомелатин в тази възрастова група не са установени. Суицидно поведение (опит за самоубийство и суицидни мисли, изразяващи се (предимно агресия, противопоставяне и гняв) са наблюдавани по-често в клиничните проучвания сред деца и юноши, лекувани с други антидепресанти в сравнение с тези, лекувани с плацебо (вж. точка 4.2).



Пациенти в старческа възраст

Документирана е липса на ефект на Агомелатин при пациенти ≥ 75 години, поради което Агомелатин не трябва да се прилага при пациенти в тази възрастова група (вж. също точки 4.2 и 5.1).

Употреба при пациенти в старческа възраст с деменция

Агомелатин не трябва да се употребява за лечение на големи депресивни епизоди при пациенти в старческа възраст с деменция, тъй като безопасността и ефикасността на Агомелатин при такива пациенти не са установени.

Биполарно разстройство/мания/хипомания

Агомелатин трябва да бъде използван с повишено внимание при пациенти с анамнеза за биполарно разстройство, мания или хипомания и приемът му трябва да се преустанови, ако пациентът развие симптоми на мания (вж. точка 4.8).

Самоубийство/суицидни мисли

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Този риск съществува до достигане на значима ремисия. Тъй като подобрението може да не настъпи през първите няколко седмици или повече от лечението, пациентите трябва да бъдат под строго наблюдение до настъпване на такова подобрение. Клиничният опит сочи, че рискът от самоубийство може да нарасне през ранните етапи на възстановителния период.

Известно е, че пациенти с анамнеза за събития, свързани със самоубийство, или показващи в значителна степен суицидни идеи преди започване на лечението, са изложени на по-висок риск от суицидни мисли или опити за самоубийство, и трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. Мета-анализ на плацебо контролирани клинични проучвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психични разстройства показва повишен риск от суицидно поведение при пациенти под 25-годишна възраст, лекувани с антидепресанти, в сравнение с плацебо.

Лекарственото лечение трябва да се съпътства с внимателно наблюдение на пациентите, в частност на тези, които са изложени на висок риск, особено в началните етапи на лечението и след промени в дозите. Пациентите (и полагащите грижи за тях) трябва да бъдат предупредени относно необходимостта от наблюдение на всеки признак на клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, както и да потърсят незабавно консултация с лекар, ако такива симптоми съществуват.

Комбинация с CYP1A2 инхибитори (вж. точки 4.3 и 4.5)

Предписването на Агомелатин с умерени CYP1A2 инхибитори (*напр.* пропранолол, еноксацин) трябва да става внимателно, тъй като може да предизвика повишена експозиция на агомелатин.

• Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за таблетка, т.е. то по същество не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Възможни взаимодействия, засягащи агомелатин

Агомелатин се метаболизира главно от цитохром P450 1A2 (CYP1A2) (90%) и от CYP2C9/19 (10%). Лекарствени продукти, които взаимодействат с тези изоензими, може да повлияят или повишат бионаличността на агомелатин.

Флувоксамин, мощен CYP1A2 и умерен CYP2C9 инхибитор, подчертано инхибира метаболизма на агомелатин, което води до 60-кратно (диапазон 12-412) нарастване на експозицията на агомелатин.

Поради това едновременното приложение на Агомелатин с мощни CYP1A2 инхибитори



(флувоксамин и ципрофлоксацин) е противопоказано.

Комбинирането на агомелатин с естрогени (умерени CYP1A2 инхибитори) има като последица неколкостранно увеличена експозиция на агомелатин. Въпреки че няма специфичен признак за безопасност при 800-те пациенти, лекувани в комбинация с естрогени, предписването на агомелатин с други умерени CYP1A2 инхибитори (напр. пропранолол, еноксацин) трябва да става внимателно, докато се натрупа повече опит (вж. точка 4.4).

Рифампицин, който е индуктор и на трите вида цитохроми, участващи в метаболизма на агомелатин, може да понижи бионаличността на агомелатин.

Тютюнопушенето индуцира CYP1A2 и е доказано, че намалява бионаличността на агомелатин, особено при хора, които пушат много (≥ 15 цигари/ден) (вж. точка 5.2).

Потенциал на агомелатин за повлияване на други лекарствени продукти

In vivo агомелатин не индуцира CYP 450 изоензимите. Агомелатин не инхибира нито CYP1A2 *in vivo*, нито другите CYP 450 *in vitro*. По тази причина не се очаква агомелатин да промени експозицията на лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP 450.

Лекарствени продукти с висока степен на свързване с плазмените протеини

Агомелатин не променя свободните концентрации на лекарствени продукти с висока степен на свързване с плазмените протеини или обратно.

Други лекарствени продукти

Не са установени данни за фармакокинетично или фармакодинамично взаимодействие с лекарствени продукти, които биха могли да бъдат предписвани съпътстващо с Агомелатин на таргетната популация, във фаза I клинични проучвания: бензодиазепини, литиеви препарати, пароксетин, флуконазол и теофилин.

Алкохол

Комбинацията на Агомелатин с алкохол не се препоръчва.

Електроконвулсивна терапия (ЕКТ)

Липсва опит за едновременно употреба на агомелатин и ЕКТ. Проучвания при животни не са показали проконвулсивни свойства (вж. точка 5.3). Поради това се счита, че клинични последици от ЕКТ, проведена съпътстващо с агомелатин, са малко вероятни.

Педиатрична популация

Проучвания на взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на агомелатин при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка, за предпочитане е да се избягва употребата на Агомелатин по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали агомелатин/метаболитите се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на агомелатин/метаболитите в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи лечението с Агомелатин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената.

Фертилитет



Проучвания върху репродуктивността при плъхове и зайци не са показали въздействие на агомелатин върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Въпреки това, като се има предвид, че замаяността и сънливостта са чести нежелани реакции, пациентите трябва да бъдат предупредени за способността им за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В клинични проучвания повече от 8000 пациенти с депресия са получили Агомелатин.

Обикновено нежеланите реакции са леки или умерени и настъпват през първите две седмици от лечението. Най-честите нежелани лекарствени реакции са главоболие, гадене и виене на свят. Тези нежелани реакции обикновено са преходни и по принцип не водят до прекъсване на лечението.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Таблицата по-долу посочва нежеланите реакции, наблюдавани при плацебо-контролирани и активно-контролирани клинични проучвания.

Нежеланите реакции са изброени по-долу, като се използва следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Дадените честоти не са коригирани спрямо плацебо.

Системо-органен клас	Честота	Предпочитан термин
Психични нарушения	Чести	Тревожност
		Патологични сънища*
	Нечести	Суицидни мисли или поведение (вж. точка 4.4)
		Възбуда и свързаните с нея симптоми* (като раздразнителност и неспокойствие)
		Агресия*
		Кошмари*
		Състояние на обърканост*
		Мания/хипомания* Тези симптоми може да се дължат също така на основното заболяване (вж. точка 4.4).
Нарушения на нервната система	Редки	Халюцинации*
	Много чести	Главоболие
	Чести	Замаяност
		Сънливост
		Безсъние
	Нечести	Парестезия
		Синдром на неспокойните крака*
		Мигрена
Нарушения на очите	Редки	Акатизия*
	Нечести	Замъглено зрение



Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Тинитус*
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гадене
		Диария
		Запек
		Коремна болка
		Повръщане*
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Повишени ALAT и/или ASAT (при клинични проучвания, повишаване >3 пъти горната граница на нормата за ALAT и/или ASAT са наблюдавани при 1,2 % от пациентите на агомелатин 25 mg дневно и при 2,6% на агомелатин 50 mg дневно в сравнение с 0,5%
	Нечести	Повишена гама-глутамилтрансфераза* (GGT) (> 3 пъти горната граница на нормата)
	Редки	Хепатит
		Повишена алкална фосфатаза* (> 3 пъти горната граница на нормата)
		Чернодробна недостатъчност*(1)
Жълтеница*		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Екзема
		Хиперхидроза
		Пруритус*
		Уртикария*
	Редки	Еритематозен обрив
		Оток на лицето и ангиоедем*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Болки в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Редки	Задържане на урина*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора
Изследвания	Чести	Повишаване на телесното тегло*
	Нечести	Понижаване на телесното тегло*

* Честота на нежелани реакции, изчислена от спонтанни съобщения при клиничните проучвания

(1) Съобщени са няколко случая, изключително рядко с летален изход или чернодробна трансплантация при пациенти с чернодробни рискови фактори.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

4.9 Предозиране

Симптоми

Опитът с агомелатин при предозиране е ограничен. Опитът с агомелатин при предозиране



показва, че са съобщавани болка в епигастриума, сънливост, умора, ажитация, безпокойство, напрежение, замаяност, цианоза или общо неразположение.

Едно лице, приело доза от 2450 mg агомелатин, се е възстановило спонтанно без сърдечносъдови и биологични аномалии.

Лечение

Не са известни специфични антидоти на агомелатин. Овластяването на предозирането трябва да включва лечение на клиничната симптоматика и рутинно наблюдение. Препоръчва се медицинско проследяване в специализирани условия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психоаналептици, други антидепресанти, АТС код: N06AX22

Механизъм на действие

Агомелатин е мелатонергичен агонист (MT1 и MT2 рецептори) и 5-HT2C антагонист.

Проучванията за свързване показват, че агомелатин няма ефект върху захващането на моноамини и никакъв афинитет към α , β адренергични, хистаминергични, холинергични, допаминергични и бензодиазепинови рецептори.

Агомелатин ресинхронизира циркадните ритми при модели на животни с нарушени циркадни ритми. Агомелатин увеличава специфичното освобождаване на норадреналин и допамин във фронталния кортекс, и не оказва никакво влияние върху екстрацелуларните нива на серотонин.

Фармакодинамични ефекти

Агомелатин е показал антидепресантно-подобен ефект при модели на животни с депресия (тест за заучена безпомощност, тест за безнадеждност, лек хроничен стрес), както и при модели на десинхронизация на циркадния ритъм и при модели, свързани със стрес и тревожност.

При хора агомелатин има свойството да променя фазите в положителна посока; той индуцира постепенното настъпване на съня, намаляване на телесната температура и начално отделяне на мелатонин.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на агомелатин при големи депресивни епизоди са проучени в клинична програма, включваща 7900 пациенти, лекувани с агомелатин.

Проведени са десет плацебо контролирани проучвания за изследване на краткосрочната ефикасност на агомелатин при голямо депресивно разстройство при възрастни, с фиксирана доза и/или с повишаване на дозата. В края на лечението (над 6 или 8 седмици) статистически значима ефикасност на агомелатин 25-50 mg е демонстрирана в 6 от десетте краткосрочни двойнослепи плацебоконтролирани проучвания. Първичната крайна точка е промяната в резултата по HAM-D-17 от изходното ниво. Агомелатин не успява да се диференцира от плацебо в две проучвания, в които активната контрола пароксетин или флуоксетин са показали чувствителност на метода. Агомелатин не е сравняван директно с пароксетин и флуоксетин, тъй като те са добавени, за да се гарантира чувствителността на методиката на опитите. В две други проучвания не е било възможно да се направят изводи, тъй като резултатите с активните контроли пароксетин или флуоксетин не се различават от тези с плацебо. Въпреки това, в тези проучвания не се е допускало повишаване на началната доза на агомелатин, пароксетин или флуоксетин, дори ако отговорът не е адекватен.

Наблюдавана е ефикасност и при пациенти с по-тежка депресия (изходен HAM-D-17 > 28) във всички плацебоконтролирани проучвания с положителни резултати.

Честотата на отговор е статистически значимо по-висока при агомелатин, в сравнение с



плацебо.

Превъзходство (2 проучвания) или не по-малка ефикасност (4 проучвания) е доказана в шест от седем проучвания за ефикасност в хетерогенни популации на възрастни пациенти с депресия, в сравнение със SSRI/SNRI (сертралин, есциталопрам, флуоксетин, венлафаксин или дулоксетин). Антидепресивният ефект е оценяван по HAM-D-17 като първична или вторична крайна точка.

Поддържането на антидепресивната ефикасност е демонстрирано в проучване за предотвратяване на рецидив. Пациентите с терапевтичен отговор при 8/10-седмично лечение в острата фаза с агомелатин 25-50 mg веднъж дневно по протокол на открит опит са рандомизирани да получават агомелатин 25-50 mg веднъж дневно или плацебо за още 6 месеца. Агомелатин 25-50 mg веднъж дневно показва статистически значимо превъзходство над плацебо ($p=0,0001$) по отношение на измерителя на първичния резултат, предотвратяване на депресивния релапс измерен по времето до релапса. Честотата на релапс по време на 6-месечния двойнослеп период на проследяване е 22% и 47% съответно за агомелатин и плацебо.

Агомелатин не нарушава бдителността през деня и паметта при здрави доброволци. При депресивни пациенти лечението с агомелатин 25 mg увеличава бавновълновия сън, без да променя количеството на REM (Rapid Eye Movement) съня или латентността на REM. Също така агомелатин 25 mg ускорява настъпването на съня, както и на състоянието с минимална сърдечна честота. Още от първата седмица на лечението заспиването и качеството на съня се подобряват значимо без нарушения на координацията през деня, по преценка на самите пациенти.

В специфично сравнително проучване за сексуална дисфункция при пациенти с рецидивирание на депресията се установява цифрова тенденция (без статистическа значимост) към по-рядка сексуална дисфункция при лечение с агомелатин, по критериите на SEXFX (Sex Effects Scale, скала на сексуалните ефекти) отнасящи се до настъпване на сексуално желание или качество на оргазма, отколкото при лечение с венлафаксин. Сумарният анализ на проучвания използващи ASEX (Arizona Sexual Experience Scale, Аризонска скала на сексуалните преживявания) е показал, че агомелатин не е свързан със сексуална дисфункция. При здрави доброволци агомелатин е запазил сексуалната функция в сравнение с пароксетин.

Агомелатин има неутрално действие върху сърдечната честота и кръвното налягане в клинични проучвания.

В проучване, планирано да оцени симптомите на отнемане с проверовъчен списък DESS (Discontinuation Emergent Signs and Symptoms, спешни признаци и симптоми на отнемане) при пациенти с ремисия на депресията, агомелатин не е предизвикал синдром на отнемане след рязко прекъсване на лечението.

Агомелатин не носи риск от злоупотреби, както установяват проучвания при здрави доброволци със специфична аналогова скала или с проверовъчен списък 49 на Изследователския център по наркомании (ARCI, Addiction Research Center Inventory).

Плацебо-контролирано 8-седмично проучване на агомелатин 25-50 mg/ден при пациенти с депресия в старческа възраст (≥ 65 години, $N=222$, от които 151 на агомелатин) показва статистически значима разлика от 2,67 точки на общия скор по HAM-D, първичния резултат. Анализът на честотата на отговорилите е в полза на агомелатин. Не се наблюдава подобрение при пациенти в напреднала старческа възраст (≥ 75 години, $N=69$, от които 48 на агомелатин). Поносимостта към агомелатин при пациенти в старческа възраст е сравнима с тази, наблюдавана при по-млади пациенти.

Специално контролирано, 3-седмично проучване е проведено при пациенти, страдащи от голямо депресивно разстройство, с недостатъчно подобрение от лечение с пароксетин (SSRI антидепресант) или с венлафаксин (SNRI антидепресант). Когато пациентите са преминали от лечение с тези антидепресанти към агомелатин, са се появили симптоми на отнемане след прекратяване на лечението със SSRI или SNRI, както след рязко прекратяване, така и след



постепенно прекратяване на предходното лечение. Тези симптоми на отнемане могат да бъдат обвързани с липса на ранна полза от агомелатин.

Процентът пациенти с поне един симптом на отнемане една седмица след прекратяване на лечението със SSRI/SNRI е по-нисък в групата с по-дълъг период на намаляване на дозата (постепенно спиране на предходния SSRI/SNRI в продължение на 2 седмици), отколкото при групата с по-кратък период на намаляване на дозата (постепенно спиране на предходния SSRI/SNRI в продължение на

1 седмица) и при групата с рязко заместване (рязко прекратяване): съответно 56,1%, 62,6% и 79,8%.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ агомелатин, в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на големи депресивни епизоди (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и бионаличност

След перорално приложение агомелатин показва бърза и добра абсорбция ($\approx 80\%$).

Абсолютната бионаличност е ниска ($<5\%$ при перорална терапевтична доза), а интериндивидуалната вариабилност е значителна. Бионаличността е по-голяма при жени, отколкото при мъже. Бионаличността се увеличава при приемане на перорални контрацептивни средства и намалява при тютюнопушене. Пикова плазмена концентрация се достига след 1 до 2 часа.

В терапевтичния диапазон на дозиране системната експозиция на агомелатин нараства пропорционално на приложената доза. При по-високи дози настъпва насищане на ефекта на първо преминаване.

Приемът на храна (стандартна храна или храна с високо съдържание на мазнини) не променя бионаличността или степента на абсорбция. Вариабилността се увеличава при храна с високо съдържание на мазнини.

Разпределение

Стационарният обем на разпределение е около 35 l, а свързването с плазмените протеини е 95% независимо от концентрацията и не се променя с възрастта и при пациенти с бъбречно увреждане, но свободната фракция се увеличава двойно при пациенти с чернодробно увреждане.

Биотрансформация

След перорално приложение агомелатин се метаболизира бързо главно от чернодробния CYP1A2; CYP2C9 и CYP2C19 изоензимите също участват, но играят малка роля в метаболизма. Главните метаболити, хидроксилиран и деметилиран агомелатин, не са активни и бързо се конюгират и елиминират с урината.

Елиминиране

Елиминирането е бързо, средният плазмен полуживот е между 1 и 2 часа, а клирънсът е висок (около 1 100 ml/min) и главно метаболитен.

Екскрецията е главно (80%) в урината и под формата на метаболити, докато екскрецията в урината на непромененото съединение е пренебрежима.

Кинетиката не се променя след многократно прилагане.

Бъбречно увреждане

Не се наблюдава съизмеримо изменение на фармакокинетичните параметри при пациенти с тежко бъбречно увреждане ($n=8$, единична доза от 25 mg), но е необходимо повишено внимание при пациенти с тежко или умерено бъбречно увреждане, тъй като при такива пациенти клиничните данни са ограничени (вж. точка 4.2).



Чернодробно увреждане

В специфично проучване, включващо пациенти с хронично леко (Child-Pugh тип A) или умерено (Child-Pugh тип B) чернодробно увреждане, експозицията на агомелатин 25 mg е нараснала значително (съответно 70 пъти и 140 пъти) спрямо съответстващи (по възраст, телесно тегло и тютюнопушене) доброволци без чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4)

Пациенти в старческа възраст

Фармакокинетично проучване при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) показва, че при доза от 25 mg средната AUC и средната C_{max} са приблизително 4 пъти и 13 пъти по-високи за пациенти ≥ 75 години в сравнение с пациенти ≤ 75 години. Общият брой пациенти, получили 50 mg, е твърде нисък, за да се направят никакви изводи. Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Етнически групи

Липсват данни за влияние на расата върху фармакокинетиката на агомелатин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

След еднократно и многократно прилагане на високи дози се наблюдават седативни ефекти при мишки, плъхове и маймуни.

При гризачи се наблюдава изразена индукция на CYP2B и умерена индукция на CYP1A и CYP3A след прилагане на 125 mg/kg/ден, а при маймуни – слаба индукция на CYP2B и CYP3A при доза 375 mg/kg/ден. Не се наблюдава чернодробна токсичност в проучвания за токсичност при многократно прилагане при гризачи и маймуни.

Агомелатин преминава в плацентата и фетусите на бременни плъхове.

Репродуктивни проучвания при плъхове и зайци не показват ефект на агомелатин върху фертилитета, ембриофеталното развитие и пред- и постнаталното развитие.

Поредица от стандартни *in vitro* и *in vivo* тестове за генотоксичност водят до заключение за липса на мутагенен или кластогенен потенциал на агомелатин.

В проучвания за канцерогенност агомелатин предизвиква нарастване на честотата на чернодробните тумори при плъхове и мишки при доза поне 110 пъти по-висока от терапевтичната доза. Чернодробните тумори са най-вероятно свързани с ензимна индукция, специфична за гризачите. Честотата на доброкачествените фиброаденоми на млечната жлеза, наблюдавани при плъхове, се увеличава при по-високи експозиции (60 пъти по-големи от експозицията при терапевтична доза), но остава в диапазона на контролите.

Фармакологичните проучвания за безопасност не показват ефект на агомелатин върху ток hERG (human Ether à-go-go Related Gene) или върху акционния потенциал на клетките на Purkinje при кучета. Агомелатин не проявява проконвулсивни свойства в интраперитонеални (ip) дози до 128 mg/kg при мишки и плъхове.

При млади животни се наблюдава липса на ефект на агомелатин върху поведението, както и върху зрителните и репродуктивните им функции. Има слабо и независимо от дозата намаляване на телесното тегло, свързано с фармакологичните свойства, и някои незначителни ефекти върху мъжкия репродуктивен тракт без никакво увреждане на репродуктивните функции.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Състав на ядрото

Колоиден силифициран диоксид

Микрокристална целулоза



Манитол
Повидон 30
Колоиден безводен силициев диоксид
Кросповидон (тип А)
Натриев стеарилфумарат
Магнезиев стеарат
Стеаринова киселина

Състав на покритието
Хипромелоза
Макрогол
Титанов диоксид (Е 171)
Талк
Жълт железен оксид (Е 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

OPA/Alu/PVC/Alu блистер
Опаковка:
7, 10, 14, 28, 30, 42, 56, 84, 90, 98, 100 таблетки

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20190222



9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 08.10.2019

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври 2022

