

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Valdoxan 25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje agomelatinum 25 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 61,8 mg laktosy (jako monohydrátu)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Oranžovožlutá podlouhlá 9,5 mm dlouhá, 5,1 mm široká potahovaná tableta s modrým potiskem firemního loga na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Valdoxan je indikován k léčbě depresivních epizod u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je 25 mg jednou denně užitá perorálně před spaním.

Po dvou týdnech léčby, pokud nedojde ke zlepšení příznaků, může být dávka zvýšena na 50 mg jednou denně, tedy dvě 25mg tablety užitá najednou před spaním.

Rozhodnutí zvýšit dávku musí být učiněno s přihlédnutím k vyššímu riziku zvýšení aminotransferáz. Jakékoliv zvýšení dávky na 50 mg má být provedeno na základě zhodnocení poměru přínos/riziko pro pacienta a s pečlivým monitorováním jaterních funkcí.

U všech pacientů mají být provedeny testy jaterních funkcí před zahájením léčby. Léčba nesmí být zahájena, pokud aminotransferázy přesahují 3násobek horního limitu normálního rozmezí (viz body 4.3 a 4.4). Během léčby mají být aminotransferázy pravidelně monitorovány po přibližně třech týdnech, šesti týdnech léčby (konec akutní fáze), dvanácti týdnech a dvaceti čtyřech týdnech (konec udržovací fáze) a poté, pokud je to klinicky indikováno (viz také bod 4.4). Léčba má být zastavena, pokud aminotransferázy přesáhnou 3násobek horního limitu normálního rozmezí (viz body 4.3 a 4.4). Při zvýšení dávky by měly být znovu provedeny testy jaterních funkcí se stejnou četností, jako při zahájení léčby.

Délka léčby

Pacienti trpící depresí mají být léčeni dostatečně dlouhou dobu, nejméně 6 měsíců, aby bylo zajištěno, že již nemají žádné příznaky.

Převedení léčby z antidepresiv SSRI/SNRI na agomelatin

Po vysazení antidepresiva ze skupiny SSRI/SNRI mohou pacienti zaznamenat příznaky z vysazení. O ukončení léčby je třeba se informovat v SmPC aktuálního SSRI/SNRI, aby se těmto příznakům předešlo. Léčba agomelatinem může být zahájena ihned, jakmile se začne s postupným vysazováním SSRI/SNRI (viz bod 5.1).

Ukončení léčby

Při ukončení léčby není nutné postupné snižování dávky.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Účinnost a bezpečnost agomelatinu (25 až 50 mg/den) byla stanovena u starších depresivních pacientů (< 75 let). U pacientů starších ≥ 75 let nebyl účinek agomelatinu prokázán. Proto by pacienti této věkové skupiny neměli agomelatin užívat (viz body 4.4 a 5.1). Není třeba úprava dávkování v souvislosti s věkem (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebyly pozorovány významné změny farmakokinetických parametrů agomelatinu. Existují však pouze omezené údaje o použití agomelatinu u depresivních pacientů s těžkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin. Proto je nutná opatrnost, je-li agomelatin předepisován těmto pacientům.

Porucha funkce jater

Agomelatin je kontraindikován u pacientů s poruchou funkce jater (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost agomelatinu u dětí od 2 let v léčbě depresivních epizod nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje (viz bod 4.4).

Neexistuje žádné relevantní použití agomelatinu u dětí od narození do věku 2 let při léčbě depresivních epizod.

Způsob podání

Perorální podání.

Potahované tablety Valdoxanu mohou být užívány nezávisle na jídle.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Porucha funkce jater (tj. cirhóza nebo aktivní jaterní onemocnění) nebo aminotransferázy převyšující 3násobek horního limitu normálního rozmezí (viz body 4.2 a 4.4).

Souběžné podávání silných inhibitorů CYP1A2 (např. fluvoxamin, ciprofloxacin) (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Monitorování jaterních funkcí

Po uvedení na trh byly u pacientů léčených agomelatinem hlášeny případy poškození jater včetně jaterního selhání (u pacientů s jaterními rizikovými faktory bylo výjimečně hlášeno několik případů s fatálním následkem nebo transplantací jater), zvýšení hladiny jaterních enzymů na více než 10násobek horní hranice normálního rozmezí, hepatitidy a žloutenky (viz bod 4.8). K většině případů došlo během prvních měsíců léčby. Forma jaterního poškození je převážně hepatocelulární se zvýšenou koncentrací aminotransferáz v séru, které se obvykle vrátí k normálním hodnotám po ukončení léčby agomelatinem.

Opatrnosti je třeba před zahájením léčby a pečlivé monitorování má být prováděno po celou dobu léčby u všech pacientů, zvláště u pacientů s rizikovými faktory poškození jater nebo se současným užíváním léčivých přípravků spojených s rizikem poškození jater.

Před zahájením léčby

Léčba přípravkem Valdoxan má být předepsána pouze po pečlivém zvážení přínosu a rizika u pacientů s rizikovými faktory poškození jater např. s:

- obezitou/ nadváhou/ nealkoholickým steatotickým postižením jater, diabetem
- abúzem alkoholu/značným příjmem alkoholu

a u pacientů, kteří současně užívají léčivé přípravky spojené s rizikem poškození jater.

Vstupní testy jaterních funkcí mají být provedeny u všech pacientů a léčba nesmí být zahájena u pacientů se vstupními hodnotami ALT a/nebo AST >3násobek horního limitu normálního rozmezí (viz bod 4.3). Opatrnosti je třeba při podávání přípravku Valdoxan pacientům se zvýšenými aminotransferázami před léčbou (>horní limit normálního rozmezí a ≤3násobek horního limitu normálního rozmezí).

• Frekvence jaterních testů

- před zahájením léčby
- a poté:
 - po přibližně 3 týdnech,
 - po přibližně 6 týdnech (konec akutní fáze),
 - po přibližně 12 a 24 týdnech (konec udržovací fáze)
 - a poté, pokud je to klinicky indikováno.
- Při zvýšení dávky mají být znovu provedeny testy jaterních funkcí se stejnou četností, jako při zahájení léčby.

U každého pacienta, u něhož dojde ke zvýšení koncentrací sérových aminotransferáz, mají být testy jaterních funkcí opakovány do 48 hodin.

Během léčby

Léčba přípravkem Valdoxan má být okamžitě ukončena, jestliže:

- se u pacienta objeví symptomy nebo projevy možného jaterního poškození (např. tmavá moč, světlé zbarvení stolice, zežloutnutí kůže/očí, bolest v pravé horní části břicha, neustupující nově vzniklá a nevysvětlitelná únava).
- zvýšení koncentrací sérových aminotransferáz převyšší 3násobek horního limitu normálního rozmezí.

Po ukončení léčby přípravkem Valdoxan mají být opakovány testy jaterních funkcí do té doby, dokud se hladiny sérových aminotransferáz nevrátí do normálního rozmezí.

Použití u pediatrické populace

Valdoxan se nedoporučuje k léčbě deprese u pacientů mladších 18 let, jelikož bezpečnost a účinnost přípravku Valdoxan v této věkové skupině nebyla stanovena. V klinických studiích u dětí a dospívajících, léčených jinými antidepresivy, bylo častěji pozorováno suicidální chování (pokusy o sebevraždu a myšlenky na sebevraždu) a hostilní chování (především agresivita, projevy odporu a hněv) ve srovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem (viz bod 4.2).

Starší pacienti

U pacientů ≥75 let nebyl účinek agomelatinu prokázán, proto by pacienti této věkové skupiny neměli agomelatin užívat (viz také body 4.2 a 5.1).

Použití u starších pacientů s demencí

Valdoxan nemá být užíván k léčbě depresivních epizod u starších pacientů trpících demencí vzhledem k tomu, že u těchto pacientů nebyla stanovena bezpečnost a účinnost Valdoxanu.

Bipolární porucha / mánie / hypománie

Valdoxan má být používán s opatrností u pacientů s bipolární poruchou, manickou nebo hypomanickou epizodou v anamnéze a má být vysazen, pokud se u pacienta rozvinou manické příznaky (viz bod 4.8).

Sebevražda / myšlenky na sebevraždu

Depresivní porucha je spojena se zvýšeným rizikem myšlenek na sebevraždu, sebepoškozování a sebevraždy (příhody související se sebevraždou). Toto riziko přetrvává až do nástupu významné remise. Jelikož ke zlepšení nemusí dojít během několika prvních týdnů léčby nebo déle, pacienti mají

být pečlivě sledováni, dokud k takovému zlepšení nedojde. Všeobecná klinická zkušenost je, že riziko sebevraždy se může zvýšit v časných fázích uzdravování.

Pacienti, kteří mají v anamnéze před zahájením léčby příhody související se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedných představ, mají vyšší riziko myšlenek na sebevraždu nebo pokusů o sebevraždu a musí být během léčby pečlivě sledováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných na dospělých pacientech trpících psychiatrickými poruchami prokázala u antidepresiv vyšší riziko sebevražedného chování u pacientů do 25 let ve srovnání s placebem.

Pacienti a zvláště ti, kteří mají vysoké riziko, mají být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) mají být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoliv zhoršení jejich stavu, známky sebevražedného chování nebo myšlenek na sebevraždu a neobvyklé změny chování, a že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Kombinace s inhibitory CYP1A2 (viz body 4.3 a 4.5)

Opatrnosti je třeba, pokud je Valdoxan předepsán se středně silnými inhibitory CYP1A2 (např. propranolol, enoxacin), což může vést ke zvýšení expozice agomelatinu.

Intolerance laktosy

Valdoxan obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Hladina sodíku

Valdoxan obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Možné interakce ovlivňující agomelatin

Agomelatin je metabolizován zejména prostřednictvím cytochromu P450, izoenzymu 1A2 (CYP1A2) (90 %) a CYP2C9/19 (10 %). Léčiva, která interagují s těmito izoenzymy, mohou snížit nebo zvýšit biologickou dostupnost agomelatinu.

Fluvoxamin, což je silný inhibitor CYP1A2 a středně silný inhibitor CYP2C9, významně inhibuje metabolismus agomelatinu, což vede k 60násobnému (rozmezí 12-412) zvýšení expozice agomelatinu. Proto je současné podávání Valdoxanu se silnými inhibitory CYP1A2 (např. fluvoxamin, ciprofloxacin) kontraindikováno.

Kombinace agomelatinu s estrogeny (středně silnými inhibitory CYP1A2) vede k několikanásobnému zvýšení expozice agomelatinu. Ačkoli se u 800 pacientů léčených kombinací s estrogeny neobjevily specifické bezpečnostní signály, je třeba opatrnosti, pokud je předepsán agomelatin s ostatními středně silnými inhibitory CYP1A2 (např. propranolol, enoxacin), a to až do doby, kdy bude získáno více zkušeností (viz bod 4.4).

Rifampicin, který je induktorem všech tří cytochromů podílejících se na metabolismu agomelatinu, může snížit biologickou dostupnost agomelatinu.

Kouření indukuje CYP1A2 a bylo prokázáno, že snižuje biologickou dostupnost agomelatinu, zejména u silných kuřáků (≥ 15 cigaret/den) (viz bod 5.2).

Potenciál agomelatinu ovlivňovat jiné léčivé přípravky

In vivo agomelatin neindukuje izoenzymy cytochromu P450. Agomelatin neinhibuje *in vivo* CYP1A2 ani ostatní izoenzymy cytochromu P450 *in vitro*. Proto agomelatin neovlivňuje expozici léčivých přípravků metabolizovaných prostřednictvím cytochromu P450.

Ostatní léčivé přípravky

V cílové populaci v I. fázi klinického hodnocení nebyly zjištěny důkazy o farmakokinetické nebo farmakodynamické interakci s léčivými přípravky, které by mohly být předepsány současně s Valdoxanem: benzodiazepiny, lithium, paroxetin, flukonazol a theofylin.

Alkohol

Kombinace agomelatinu a alkoholu se nedoporučuje.

Elektrokonvulzivní terapie (ECT)

Nejsou zkušenosti se současným používáním agomelatinu a ECT. Studie na zvířatech neprokázaly prokonvulzivní vlastnosti (viz bod 5.3). Z toho důvodu jsou klinické dopady současné léčby ECT s agomelatinem považovány za nepravděpodobné.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání agomelatinu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Valdoxan v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se agomelatin/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování agomelatinu/metabolitů do mléka (viz bod 5.3). Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání Valdoxanu.

Fertilita

Reprodukční studie na potkanech a králíciích neprokázaly žádný účinek agomelatinu na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Agomelatin na malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Vzhledem k tomu, že závratě a somnolence jsou časté nežádoucí účinky, pacienti mají být upozorněni, aby sledovali svou schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky byly obvykle lehké nebo středně těžké a vyskytovaly se v průběhu prvních dvou týdnů léčby. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly bolest hlavy, nauzea a závratě. Tyto nežádoucí účinky byly obvykle přechodné a obecně nevedly k ukončení léčby.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce níže byly pozorovány v placebem kontrolovaných nebo aktivně kontrolovaných klinických studiích.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle následujícího systému: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $<1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $<1/1000$); velmi vzácné ($<1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). Četnosti nebyly upraveny pro placebo.

Třídy orgánových systémů	Četnost	Preferovaný termín
Psychiatrické poruchy	Časté	Úzkost Abnormální sny*
	Méně časté	Sebevražedné myšlenky nebo chování (viz bod 4.4)

		<p>Agitovanost a související symptomy* (jako podrážděnost a neklid)</p> <p>Agresivita*</p> <p>Noční můry*</p> <p>Mánie/hypománie*</p> <p>Tyto symptomy mohou být také způsobeny základním onemocněním (viz bod 4.4).</p> <p>Stav zmatenosti*</p>
	Vzácné	Halucinace*
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Závrať
		Somnolence
		Insomnie
	Méně časté	Migréna
Parestezie		
Syndrom neklidných nohou*		
Vzácné	Akatizie*	
Poruchy oka	Méně časté	Rozmazané vidění
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Tinitus*
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea
		Průjem
		Zácpa
		Bolest břicha
		Zvracení*
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Zvýšené hladiny ALT a/nebo AST (v klinických studiích, vyšší hodnoty než >3násobek horní hranice normálních hodnot pro ALT a /nebo AST byly zaznamenány u 1,2 % pacientů léčených agomelatinem v dávce 25 mg/den a u 2,6 % pacientů léčených agomelatinem v dávce 50 mg/den versus 0,5 % pacientů užívajících placebo.
		Zvýšení hladiny gamaglutamyltransferázy* (GGT) (>3násobek horní hranice normálních hodnot)
	Méně časté	Hepatitida
		Zvýšení hladiny alkalické fosfatázy* (>3násobek horní hranice normálních hodnot)
		Selhání jater*(1)
Vzácné	Žloutenka*	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Hyperhidróza
		Ekzém
		Pruritus*
		Kopřivka*
	Vzácné	<p>Erytematózní vyrážka</p> <p>Otok obličeje a angioedém*</p>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Bolest zad
	Méně časté	Myalgie*
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné	Retence moči*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava
Vyšetření	Časté	Zvýšení tělesné hmotnosti*
	Méně časté	Snížení tělesné hmotnosti*

*Frekvence je vypočtena z klinických studií na nežádoucí účinky zjištěných ze spontánního hlášení (1) U pacientů s jaterními rizikovými faktory bylo výjimečně hlášeno několik případů s fatálním následkem nebo transplantací jater.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**.

4.9 Předávkování

Symptomy

Existují pouze omezené zkušenosti s předávkováním agomelatinem. Zkušenosti ukázaly, že při předávkování agomelatinem byly hlášeny bolesti v epigastriu, somnolence, únava, agitovanost, úzkost, napětí, závrať, cyanóza nebo malátnost.

Jedna osoba, která užila 2450 mg agomelatinu, se spontánně uzdravila bez kardiovaskulárních a biologických abnormalit.

Léčba předávkování

Specifické antidotum agomelatinu není známo. Léčba předávkování má spočívat v léčbě klinických symptomů a v běžném monitorování. Doporučuje se lékařský dohled na specializovaném pracovišti.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptika, jiná antidepresiva, ATC kód: N06AX22

Mechanismus účinku

Agomelatin je melatoninergní agonista (receptorů MT₁ a MT₂) a antagonist 5-HT_{2C} receptorů. Studie zjišťující vazbu na receptory ukazují, že agomelatin nemá účinek na vychytávání monoaminů a nemá afinitu vůči α, β adrenergním, histaminergním, cholinergním, dopaminergním a benzodiazepinovým receptorům.

Agomelatin resynchronizuje cirkadiánní rytmy u zvířecích modelů s narušením cirkadiánní rytmicity. Agomelatin zvyšuje uvolňování noradrenalinu a dopaminu specificky ve frontální kůře a nemá žádný vliv na extracelulární hladiny serotoninu.

Farmakodynamické účinky

Agomelatin prokázal antidepresivům podobný účinek na zvířecích modelech deprese (test naučené bezmocnosti, test beznaděje, chronický mírný stres) i na modelech s desynchronizací cirkadiánního rytmu a na modelech souvisejících se stresem a úzkostí.

U člověka má agomelatin pozitivní vliv na posun fází; vyvolává předsunutí fáze spánku, pokles tělesné teploty a uvolňování melatoninu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost agomelatinu u depresivních epizod byla testována v klinickém programu zahrnujícím 7 900 pacientů léčených agomelatinem.

Bylo provedeno deset placebem kontrolovaných studií ke zhodnocení krátkodobé účinnosti agomelatinu u depresivních poruch u dospělých, s fixní dávkou a/nebo zvýšením dávky. Na konci léčby (6 nebo 8 týdnů) byla v šesti z deseti krátkodobých, dvojité zaslepených placebem kontrolovaných studií prokázána signifikantní účinnost agomelatinu v dávce 25-50 mg. Primární

cílový parametr byl změna v HAMD-17 skóre oproti vstupním hodnotám. Ve dvou klinických studiích agomelatin neprokázal rozdíl proti placebo, v těchto dvou studiích prokázal aktivní komparátor paroxetin a fluoxetin citlivost vůči testu. Agomelatin nebyl přímo porovnán s paroxetinem a fluoxetinem, protože tyto komparátory byly přidány, aby zajistily zkoušku sensitivity ve studii. V dalších dvou studiích nebylo možno dospět k žádnému závěru, jelikož aktivní komparátory, paroxetin a fluoxetin, neprokázaly rozdíl oproti placebo. Nicméně, v těchto studiích nebylo povoleno zvýšit počáteční dávku agomelatinu, paroxetinu nebo fluoxetinu, i když odpověď nebyla adekvátní.

Účinnost byla také prokázána u pacientů s těžšími depresivními epizodami (vstupní HAM-D \geq 25) ve všech pozitivních, placebem kontrolovaných studiích.

Procenta terapeutických odpovědí byla statisticky signifikantně vyšší u agomelatinu v porovnání s placebem.

Superiorita (2 studie) nebo noninferiorita (4 studie) byly prokázány v šesti ze sedmi studií účinnosti u heterogenní populace depresivních dospělých pacientů versus SSRI/SNRI (sertralin, escitalopram, fluoxetin, venlafaxin nebo duloxetin). Antidepresivní účinek byl zhodnocen pomocí HAMD-17 skóre jako primární nebo sekundární cílový parametr.

Zachování antidepresivní účinnosti bylo prokázáno ve studii prevence relapsu. Pacienti odpovídající na akutní otevřenou léčbu agomelatinem v dávce 25-50 mg jednou denně během 8/10 týdnů byli randomizováni k léčbě agomelatinem v dávce 25-50 mg jednou denně nebo placebem po dobu dalších 6 měsíců. Agomelatin v dávce 25-50 mg jednou denně prokázal statisticky signifikantní superioritu ve srovnání s placebem ($p=0,0001$) v primárním parametru účinnosti v prevenci relapsu deprese, hodnoceným na základě doby do relapsu. Výskyt relapsu během šestiměsíčního dvojité zaslepeného období následného sledování byl 22 % ve skupině léčené agomelatinem a 47 % u placeba.

Agomelatin nemění bdělost během dne a paměť u zdravých dobrovolníků. U pacientů s depresí léčba agomelatinem v dávce 25 mg zvýšila podíl spánku s pomalými vlnami bez ovlivnění zastoupení a latence REM spánku (Rapid Eye Movement). Agomelatin v dávce 25 mg také vyvolal zvýšení rychlosti nástupu spánku a v minimální míře zvýšení srdeční frekvence. Na základě hodnocení pacientů agomelatin od prvního týdne léčby významně zkrátí spánkovou latenci, zlepšil kvalitu spánku, a to bez výskytu ospalosti během dne.

Ve specifické srovnávací studii sexuálních dysfunkcí, kde bylo porovnáváno skóre navození vzrušení nebo orgasmu pomocí stupnice SEXFX (Sex Effects Scale), byl u pacientů v remisi deprese léčených agomelatinem zjištěn numerický trend (ne statisticky signifikantní) k nižšímu výskytu sexuálních dysfunkcí oproti pacientům léčeným venlafaxinem. Souhrnná analýza studií pomocí stupnice ASEX (Arizona Sexual Experience Scale) prokázala, že agomelatin nezpůsobil sexuální dysfunkce. U zdravých dobrovolníků agomelatin zachovával sexuální funkce ve srovnání s paroxetinem.

Agomelatin měl v klinických studiích neutrální účinek na srdeční frekvenci a krevní tlak.

Ve studii navržené ke zhodnocení symptomů z vysazení pomocí seznamu Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS) u pacientů v remisi deprese agomelatin nevyvolal syndrom z vysazení po náhlém ukončení léčby.

Na základě hodnocení studií na zdravých dobrovolnících pomocí zvláštní vizuální analogové stupnice nebo podle dotazníku ARCI (Addiction Research Center Inventory 49 check-list) nemá agomelatin potenciál k tomu, aby byl zneužíván.

Placebem kontrolovaná 8týdenní studie s agomelatinem v dávce 25-50 mg/den u starších depresivních pacientů (\geq 65 let, $n=222$, z toho 151 pacientů léčených agomelatinem) prokázala statisticky signifikantní rozdíl 2,67 bodů celkového skóre HAM-D, primárního sledovaného ukazatele. Analýza poměru respondérů byla ve prospěch agomelatinu. Žádné zlepšení nebylo pozorováno u velmi starších pacientů (\geq 75 let, $n=69$, z toho 48 pacientů léčených agomelatinem). Tolerance agomelatinu u starších pacientů byla srovnatelná s tolerancí u mladších dospělých.

Specifická, kontrolovaná, 3týdenní studie byla provedena u pacientů trpících depresivním onemocněním, u nichž nedošlo k dostatečnému zlepšení při léčbě paroxetinem (SSRI) nebo venlafaxinem (SNRI). Pokud byla léčba převedena z těchto antidepresiv na agomelatin, po ukončení léčby SSRI nebo SNRI se objevují příznaky z vysazení, a to po náhlém ukončení nebo postupném

vysazování předchozí léčby. Tyto příznaky z vysazení mohou být zaměněny s nedostatečnou ranou účinností agomelatinu.

Procento pacientů s nejméně jedním příznakem z vysazení za jeden týden po ukončení léčby SSRI/SNRI bylo nižší ve skupině s dlouhým postupným vysazováním (postupné vysazování předchozího SSRI/SNRI během 2 týdnů) než ve skupině s krátkým postupným vysazováním (postupné vysazování předchozího SSRI/SNRI během 1 týdne) a ve skupině s náhlou změnou léčby (náhlé vysazení): 56,1 %, 62,6 % a 79,8 %, v daném pořadí.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s agomelatinem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě depresivních epizod (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a biologická dostupnost

Po perorálním podání je agomelatin rychle a dobře (≥ 80 %) absorbován. Absolutní biologická dostupnost je nízká (< 5 % při terapeutické perorální dávce) a interindividuální variabilita je značná. Biologická dostupnost je vyšší u žen ve srovnání s muži. Biologická dostupnost se zvyšuje užíváním perorálních kontraceptiv a snižuje se kouřením. Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo za 1 až 2 hodiny.

V terapeutickém dávkovacím rozmezí se systémová expozice agomelatinu zvyšuje proporcionálně s dávkou. Při vyšších dávkách dochází k saturaci efektu prvního průchodu játry.

Příjem potravy (běžné jídlo nebo jídlo s vysokým obsahem tuku) nemění biologickou dostupnost nebo rychlost absorpce. Variabilita se zvyšuje s hodně tučným jídlem.

Distribuce

Distribuční objem v ustáleném stavu je přibližně 35 litrů a vazba na proteiny krevní plazmy je 95 % bez ohledu na koncentraci a nemění se s věkem ani u pacientů s poruchou funkce ledvin, ale volná frakce je dvojnásobná u pacientů s poruchou funkce jater.

Biotransformace

Po perorálním podání je agomelatin rychle metabolizován, především cestou jaterního CYP1A2; izoenzymy CYP2C9 a CYP2C19 jsou také zahrnuty, ale jejich příspěvek je nízký.

Hlavní metabolity, hydroxylovaný a demetylovaný agomelatin, jsou neúčinné, rychle se konjugují a vylučují močí.

Eliminace

Eliminace je rychlá, průměrný plazmatický poločas rozpadu činí 1 až 2 hodiny a clearance je vysoká (přibližně 1100 ml/min) a převážně metabolická.

Exkrece probíhá převážně močí (80 %), a to ve formě metabolitů, zatímco množství nezměněného agomelatinu v moči je zanedbatelné.

Kinetika se při opakovaném podávání nemění.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebyly pozorovány významné změny farmakokinetických parametrů agomelatinu (n=8, jediná dávka 25 mg), ale opatrnost je nutná u pacientů s těžkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin, protože jsou u těchto pacientů k dispozici pouze omezené klinické údaje (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Ve specifické studii zahrnující cirhotické pacienty s chronickou lehkou (Child-Pugh typ A) nebo středně těžkou (Child-Pugh typ B) poruchou funkce jater byla expozice agomelatinu v dávce 25 mg výrazně zvýšena (70krát u pacientů Child-Pugh typ A a 140krát u pacientů Child-Pugh typ B) ve srovnání se srovnatelnými zdravými dobrovolníky (věk, tělesná hmotnost a kouření) bez poruchy funkce jater (viz bod 4.2, 4.3 a 4.4).

Starší pacienti

Ve farmakokinetické studii u starších pacientů (≥ 65 let) bylo prokázáno, že při dávce 25 mg byly průměrné hodnoty AUC a průměrné hodnoty C_{max} 4krát vyšší a 13krát vyšší u starších pacientů ≥ 75 let v porovnání s pacienty < 75 let. Celkový počet pacientů užívajících dávku 50 mg byl příliš nízký na vyvození jakýchkoliv závěrů. Úprava dávkování u starších pacientů není nutná.

Etnické skupiny

Nejsou k dispozici údaje o vlivu rasy na farmakokinetiku agomelatinu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Po jednorázovém a opakovaném podání vysokých dávek byly pozorovány sedativní účinky u myší, potkanů a opic.

U hlodavců byla pozorována výrazná indukce CYP2B a středně silná indukce CYP1A a CYP3A od dávky 125 mg/kg/den, zatímco u opic byla indukce mírná u CYP2B a CYP3A v dávce 375 mg/kg/den. Ve studiích toxicity po opakovaném podávání nebyla u hlodavců ani u opic pozorována hepatotoxicita.

Agomelatin prostupuje do placenty a plodů březích potkaních samic.

Reprodukční studie provedené na potkanech a králíciích neprokázaly žádný účinek agomelatinu na fertilitu, embryofetální vývoj a prenatalní a postnatalní vývoj.

Řada standardních *in vitro* a *in vivo* testů genotoxicity neprokázala mutagenní nebo klastogenní potenciál agomelatinu.

Ve studiích kancerogenity agomelatin vyvolal zvýšení výskytu jaterních nádorů u potkanů a myší při dávce nejméně 110krát vyšší, než je terapeutická dávka. Jaterní nádory nejpravděpodobněji souvisejí s indukcí enzymů specifickou pro hlodavce. Četnost benigních fibroadenomů mammy pozorovaná u potkanů byla zvýšená u vysokých expozicích (60násobek expozice terapeutické dávky), ale zůstala ve stejných rozmezích jako u kontrol.

Farmakologické studie bezpečnosti neprokázaly účinek agomelatinu na hERG (human Ether à-go-go Related Gene) proud nebo na akční potenciál Purkyňových buněk u psů. Agomelatin neprokázal prokonvulzivní vlastnosti u myší a potkanů při dávkách až do 128 mg/kg aplikovaných intraperitoneálně.

Nebyly pozorovány žádné účinky agomelatinu na chování mláďat, na zrakové a reprodukční funkce. Byly zaznamenány mírné na dávce nezávislé poklesy tělesné hmotnosti v závislosti na farmakologických vlastnostech a zanedbatelné vlivy na samčí reprodukční systém bez poškození reprodukční schopnosti.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy

Kukuřičný škrob

Povidon (K30)

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Kyselina stearová

Magnesium-stearát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva

Hypromelosa

Žlutý oxid železitý (E 172)

Glycerol
Makrogol (6000)
Magnesium-stearát
Oxid titaničitý (E 171)

Černý inkoust obsahující šelak, propylenglykol a hlinitý lak indigokarmínu (E 132).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC blistr balený v papírových krabičkách.

Balení s kalendářem obsahující 14, 28, 56, 84 a 98 potahovaných tablet.

Balení s kalendářem obsahující 100 potahovaných tablet pro nemocniční použití.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francie

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/08/499/002

EU/1/08/499/003

EU/1/08/499/005

EU/1/08/499/006

EU/1/08/499/007

EU/1/08/499/008

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. února 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 12. prosince 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

05/2020

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.