

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zilbea 25 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 44,74 mg agomelatinu s kyselinou citronovou, což odpovídá 25 mg agomelatinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Žluté, podlouhlé, bikonvexní potahované tablety o rozměrech 9 x 4,5 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba depresivních epizod.

Přípravek Zilbea je indikován k léčbě dospělých.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

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

Po dvou týdnech léčby, pokud nenastane zlepšení příznaků, může být dávka zvýšena na 50 mg jednou denně, tedy dvě 25mg tablety, užití 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 nemá být zahájena, pokud aminotransferázy dosahují 3násobku 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 dosáhnou 3násobku horního limitu normálního rozmezí (viz body 4.3 a 4.4). Při zvýšení dávky mají 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 ze 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  $\geq 75$  let nebyl účinek agomelatinu prokázán. Proto pacienti této věkové skupiny nemají 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 přípravek Zilbea předepisován těmto pacientům.

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *Pediatrická populace*

##### *Děti od narození do <7 let*

Neexistuje žádné relevantní použití agomelatinu u dětí od narození do věku 7 let při léčbě depresivních epizod. Nejsou dostupné žádné údaje.

##### *Děti a dospívající od 7 do 17 let*

Bezpečnost a účinnost agomelatinu u dětí a dospívajících od 7 do 17 let v léčbě depresivních epizod nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

### Způsob podání

Perorální podání.

Potahované tablety přípravku Zilbea 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, ciprofloxacín) (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 Zilbea má být předepsána pouze po pečlivém zvážení přínosu a rizika u pacientů s rizikovými faktory poškození jater např. s:

- obezitou / nadváhou / nealkoholovým steatotickým postižením jater,
- diabetem,
- abúzem alkoholu a/nebo značným příjmem alkoholu
- a u pacientů současně užívající 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 Zilbea 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 Zilbea má být okamžitě ukončena, jestliže:

- se u pacienta objeví příznaky nebo známky 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 převyší 3násobek horního limitu normálního rozmezí.

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

### Pediatrická populace

Přípravek Zilbea se nedoporučuje k léčbě deprese u pacientů do 18 let, jelikož bezpečnost a účinnost agomelatinu nebyla stanovena. V klinických studiích u dětí a dospívajících, léčených jinými antidepresivy, bylo častěji pozorováno suicidální chování (sebevražedné pokusy a myšlenky na sebevraždu) a hostilní chování (především agresivita, opoziční chování a hněv) ve srovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem.

U agomelatinu bylo hlášeno příliš málo sebevražedných příhod na to, aby bylo možné provést smysluplné porovnání agomelatinu a placeba. Souhrnné údaje z klinických studií s agomelatinem 25 mg ukázaly, že sebevražedné příhody se vyskytovaly s vyšší frekvencí u dospívajících (3,1 %) ve srovnání s dospělými (1,2 %), viz bod Sebevražda/sebevražedné myšlenky níže a bod 4.8.

V souhrnných údajích z klinických studií byly jaterní nežádoucí příhody hlášeny častěji u dospívajících (6,3 %) ve srovnání s dospělými (1,7 %).

Údaje o dlouhodobé bezpečnosti jsou omezené. Zahrnují dlouhodobé zkušenosti s růstem, tělesným dospíváním (viz bod 5.1) a kognitivními funkcemi.

#### Starší pacienti

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

#### Použití u starších pacientů s demencí

Přípravek Zilbea nemá být užíván k léčbě depresivních epizod u starších pacientů s demencí vzhledem k tomu, že u těchto pacientů nebyla stanovena bezpečnost a účinnost agomelatinu.

#### Bipolární porucha / mánie / hypománie

Přípravek Zilbea 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 depresivní poruchy. 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 přípravek Zilbea předepsán se středně silnými inhibitory CYP1A2 (např. propranolol, enoxacin), což může vést ke zvýšení expozice agomelatinu.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 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 přípravku Zilbea se silnými inhibitory CYP1A2 (např. fluvoxamin, ciprofloxacin) kontraindikováno.

Kombinace agomelatinu s estrogény (středně silnými inhibitory CYP1A2) vede k několikanásobnému zvýšení expozice agomelatinu. Ačkoli se u 800 pacientů léčených v kombinaci s estrogény neobjevily specifické bezpečnostní signály, je potřeba 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 těžkých kuřáků ( $\geq 15$  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 agomelatinem: benzodiazepiny, lithium, paroxetin, flukonazol a theofylin.

#### Alkohol

Kombinace přípravku Zilbea 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 Zilbea 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 přípravku Zilbea.

#### Fertilita

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

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Agomelatin má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Vzhledem k tomu, že závratě a ospalost 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 u dospělých.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle následujícího systému: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). Četnosti nebyly upraveny pro placebo.

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Četnost</b>	<b>Preferovaný termín</b>
Psychiatrické poruchy	Časté	Úzkost, abnormální sny*
	Méně časté	Sebevražedné myšlenky nebo chování (viz bod 4.4), agitovanost a související symptomy* (jako podrážděnost a neklid), agresivita*, noční můry*, mánie/hypománie*. Tyto symptomy mohou být také způsobeny základním onemocněním (viz bod 4.4), stav zmatenosti*
	Vzácné	Halucinace*
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Závrať, somnolence, insomnie
	Méně časté	Migréna, parestézie, 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).
	Méně časté	Zvýšení hladiny gamaglutamyltransferázy* (GGT) (> 3násobek horní hranice normálních hodnot)
	Vzácné	Hepatitida, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy* (> 3násobek horní hranice normálních hodnot), jaterní selhání <sup>(1)</sup> , žloutenka*
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Hyperhidróza, ekzém, svědění*, kopřivka*
	Vzácné	Erytematózní vyrážka, otok obličeje a angioedém*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	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

<sup>(1)</sup> U pacientů s jaterními rizikovými faktory bylo výjimečně hlášeno několik případů s fatálním následkem nebo transplantací jater.

#### Pediatrická populace

Ve dvojitě zaslepené, aktivně (fluoxetin) a placebem kontrolované studii bylo agomelatinem léčeno celkem 80 dětí ve věku od 7 do méně než 12 let a 319 dospívajících pacientů ve věku od 12 do 17 let se středně těžkou až těžkou depresivní poruchou.

Obecně byl bezpečnostní profil agomelatinu 25 mg u dospívajících v pivotní studii (dvojitě zaslepená kontrolovaná část) podobný jako u dospělých, s výjimkou nauzey, která se u dospívajících vyskytovala častěji (13,3 %) než u dospělých (6,3 %).

Souhrnné údaje z klinických studií s agomelatinem ukázaly, že nežádoucí účinky a závažné nežádoucí účinky (veškeré kauzality) byly hlášeny s vyšší frekvencí u dospívajících než u dospělých (67,2 % oproti 60,4 % pacientů, kteří hlásili nejméně jeden nežádoucí účinek, a 10,4 % oproti 3,5 % pacientů, kteří hlásili nejméně jeden závažný nežádoucí účinek).

Jaterní nežádoucí příhody hlásilo 6,3 % dospívajících ve srovnání s dospělými (1,7 %). Sebevražedné příhody (např. sebevražedné chování, sebevražedné myšlenky, pokus o sebevraždu a sebepoškození) se vyskytovaly s vyšší frekvencí u dospívajících (3,1 %, 10 příhod hlášených u 6 pacientů) ve srovnání s dospělými (1,2 %, 66 příhod hlášených u 65 pacientů) (viz bod 4.4.).

Údaje o dlouhodobé bezpečnosti agomelatinu 25 mg u dospívajících jsou omezené. Zahrnují dlouhodobé zkušenosti s růstem, tělesným dospíváním (viz bod 5.1) a kognitivními funkcemi.

#### 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10  
Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

### Symptomy

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

Jedna osoba, která užila 2 450 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 MT<sub>1</sub> a MT<sub>2</sub>) a antagonist 5-HT<sub>2C</sub> receptorů. Studie zjišťující vazbu na receptory ukazují, že agomelatin nemá účinek na vychytávání monoaminů a nemá afinitu vůči  $\alpha$ , $\beta$  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 lidí má agomelatin pozitivní vliv na posun fázi; vyvolává předsunutí fáze spánku, pokles tělesné teploty a uvolňování melatoninu.

### Klinická účinnost a bezpečnost u dospělých

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, dvojitě 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 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 senzitivity ve studii. V dalších dvou studiích nebylo možno dospět k žádnému závěru, jelikož aktivní komparátory, paroxetin a fluoxetin, neprokázaly rozdíl oproti placebu. 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 pomalých vln 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 zkrátil 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 starých 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 vysazováním (postupné vysazování předchozího SSRI/SNRI během 2 týdnů) než ve skupině s krátkým 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

Účinnost a bezpečnost dvou dávek (10 mg a 25 mg) agomelatinu v léčbě středně těžkých až těžkých depresivních epizod, pokud deprese nereaguje na samotnou psychologickou terapii, byla hodnocena ve 12týdenní, randomizované, dvojitě zaslepené a placebem kontrolované studii s paralelními skupinami (viz bod 4.2). K zajištění senzitivity testu byl přidán fluoxetin (10 mg/den s možnou úpravou na 20 mg/den).

Pacienti (n=400; z toho 80 dětí od 7 do méně než 12 let a 320 dospívajících od 12 do 17 let) se středně těžkou až těžkou depresí podle DSM IV byli randomizováni k podávání agomelatinu v dávce 10 mg (n=102, z toho 81 dospívajících), agomelatinu v dávce 25 mg (n=95, z toho 76 dospívajících), placebo (n=103, z toho 82 dospívajících) a fluoxetinu (n=100, z toho 81 dospívajících). Pacienti před zařazením do studie měli nereagovat na psychosociální terapii (non-respondéři). Během dvojitě zaslepeného období bylo jednou měsíčně (4., 8. a 12. týden) poskytováno psychosociální poradenství.

Primárním cílovým ukazatelem byl upravený rozdíl mezi výchozím stavem a 12. týdnem v hrubém celkovém skóre na škále Children's Depression Rating Scale - Revised (CDRS-R) pomocí třicetné analýzy kovariance ANCOVA. Předpokladem pro zařazení do studie bylo hrubé skóre  $\geq 45$ .

Hodnocení CDRS-R bylo provedeno při výběrové návštěvě, při zařazení (týden 0), a poté při každé návštěvě (tj. v období dvojitě zaslepení: týden 1, týden 2, týden 4, týden 8 a týden 12). Hlavními sekundárními ukazateli účinnosti byly škály Clinical Global Impression - Severity of Illness (CGI-S), Improvement (CGI-I), a celkové skóre Adolescent Depression Rating Scale (ADRS).

Většinu pacientů v celkové populaci tvořily dívky (62,5 %) s mediánem věku 14,0 let (rozmezí: 7, 17). U většiny pacientů se jednalo o první epizodu deprese (71,5 %). Podle kritérií DSM-IV-TR byla epizoda diagnostikována jako středně těžká u 61,8 % pacientů a těžká (bez psychotických rysů) u 38,3 % pacientů. Průměrná doba trvání aktuální epizody byla  $143,4 \pm 153,2$  dne s mediánem 96,0 dne (rozmezí od 29 do 1463 dnů).

Co se týče komorbidit, přibližně 6 % pacientů z celkové populace mělo generalizovanou úzkostnou poruchu, 7 % sociální úzkostnou poruchu a 2 % separační úzkostnou poruchu.

Výsledky pro primární cílový ukazatel, hrubé skóre CDRS-R vyjádřené jako změna od výchozí hodnoty k poslední následné hodnotě v celé populaci, ukázaly u agomelatinu v dávce 25 mg ve srovnání s placebem rozdíl mezi skupinami 4,22; 95% CI [0,63; 7,82]. U podskupiny dospívajících byl odhadovaný rozdíl mezi skupinami 5,22 (95% CI [1,03; 9,40]) pro agomelatin v dávce 25 mg oproti placebu.

U sekundárních cílových ukazatelů, škály Clinical Global Impression - Severity of Illness (CGI-S) a Improvement (CGI-I), nebyly pozorovány statisticky významné rozdíly mezi žádným z ramen. Průměrný rozdíl mezi skupinou s agomelatinem v dávce 25 mg oproti skupině s placebem v ADRS skóre byl 4,07; 95% CI [0,68; 7,46].

Po skončení 12týdenního dvojitě zaslepeného období mohli pacienti pokračovat v nepovinném otevřeném 21měsíčním prodloužení s dávkou agomelatinu 10 mg nebo 25 mg. Toto období však

nebylo koncipováno jako studie prevence relapsu a všichni pacienti dostávali flexibilní dávky agomelatinu. Užitečné údaje o účinnosti a bezpečnosti po 12 týdnech jsou proto omezené.

Stav tělesného vývoje byl hodnocen podle Tannerovy stupnice. Ačkoli jsou údaje omezené, nenaznačují vliv agomelatinu na tělesný vývoj dle Tannerovy stupnice (viz bod 4.8).

Další informace o bezpečnosti jsou uvedeny v bodech 4.4 a 4.8.

Údaje o bezpečnosti a účinnosti v podskupině dětí (věkové rozmezí 7-11 let; celkem 80 pacientů) jsou vzhledem k velmi omezenému počtu pacientů pouze omezené (viz bod 4.2). U dětí byla změna průměrného celkového hrubého skóre CDRS-R na konci krátkodobé fáze v absolutní hodnotě nižší ve skupině s agomelatinem v dávce 25 mg ( $-17,1 \pm 13,3$ ) než ve skupině s placebem ( $-19,0 \pm 18,3$ ).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce a biologická dostupnost

Po perorálním podání je agomelatin rychle a dobře ( $\geq 80\%$ ) 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 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 je zvýšená 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 s nízkým příspěvkem.

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

### Eliminace

Eliminace je rychlá, průměrný plazmatický poločas 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 Child-Pugh typ B) ve srovnání se srovnatelnými zdravými dobrovolníky (věk, tělesná hmotnost a kouření) bez poruchy funkce jater (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

#### Starší pacienti

Ve farmakokinetické studii u starších pacientů ( $\geq 65$  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  $\geq 75$  let v porovnání s pacienty mladšími  $< 75$  let. Celkový počet pacientů užívajících dávku 50 mg byl příliš nízký na vyvození jakýchkoliv závěrů. Není třeba žádná úprava dávkování u starších pacientů.

#### Pediatrická populace

Farmakokinetika agomelatinu byla zkoumána u 60 dětí a 166 dospívajících, kteří dostávali denní dávky od 1 mg do 25 mg. Většina údajů pochází z měření koncentrací ve slinách a plazmatická expozice agomelatinu v pediatrické populaci není ve významné míře charakterizována. Stejně jako u dospělých je interindividuální variabilita FK agomelatinu značná. Dostupné pediatrické údaje naznačují značný překryv s rozsahem pozorované expozice u dospělých po podání dávky 25 mg agomelatinu.

#### 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 myši, 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 králících neprokázaly žádný účinek agomelatinu na plodnost, embryofetální vývoj a prenatální a postnatální 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 myši při dávce nejméně 110krát vyšší, než je terapeutická dávka. Jaterní nádory nejpravděpodobněji souvisí 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 myši 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 mužský reprodukční systém bez poškození reprodukční schopnosti.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

*Jádro tablety:*

silicifikovaná mikrokrytalická celulóza  
mannitol  
povidon 30  
koloidní bezvodý oxid křemičitý  
krospovidon (typ A)  
natrium-stearyl-fumarát  
magnesium-stearát  
kyselina stearová

*Potahová vrstva:*

hypromelosa 2910/5  
makrogol 6000  
oxid titaničitý (E 171)  
mastek  
žlutý oxid železitý (E 172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

OPA/Al/PVC/Al blistr.  
Velikost balení: 28, 56, 84 nebo 98 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

30/063/17-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 25. 7. 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 12. 10. 2022

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

31. 10. 2024