

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Зилбеа 25 mg филмирани таблетки
Zilbea 25 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20190021
Разрешение №	B61MK7MB-52576
Дата	08. 12. 2020
Обработка №	

2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 44,74 mg агомелатинова киселина еквивалент на 25 mg агомелатин (agomelatine).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Жълти, продълговати, двойноизпъкнали филмирани таблетки 9x4,5 mm.

4 КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на големи депресивни епизоди.
Зилбеа е предназначен за възрастни пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчаната доза е 25 mg веднъж дневно взета перорално вечер преди лягане.
След двуседмично лечение, ако няма подобрене на симптомите, дозата може да бъде увеличена до 50 mg веднъж дневно, т.е. две таблетки от 25 mg взети 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 функционалните чернодробни показатели.

Изследвания на чернодробната функция се препоръчват 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 периодично, например след около три седмици, шест седмици (в края на острата фаза), след около дванайсет и двайсет и четири седмици (в края на поддържащата фаза) и след това, когато е клинично показано (вж. точка 4.4). Лечението трябва да се спре, ако нивото на серумните трансаминази надвишава 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 като 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 те нямат симптоми.

Преминаване от лечение със SSRI/SNRI антидепресанти към агомелатин

Пациентите могат 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

Хора 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 Зилбеа трябва да се предписва с повишено внимание при такива пациенти.

Чернодробно увреждане

Зилбеа 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 от 2 годишна възраст нататък за лечение на големи депресивни епизоди засега 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.

Зилбеа филмирани таблетки 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).

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Мониторинг на чернодробната функция

Случаи на чернодробно увреждане, включително чернодробна недостатъчност, докладвани няколко случая с фатален изход или чернодробна трансплантация при пациенти с чернодробни рискови фактори), повишаване на чернодробните ензими повече



горната граница на нормата, хепатит и жълтеница са съобщени при пациенти, лекувани с агомелатин в периода след пускане на пазара (вж. точка 4.8). Болшинството от тях са се появили през първите месеци от лечението. Чернодробното увреждане е предимно от хепатоцелуларен тип като увеличените серумни трансминази се възстановяват до нормалните нива след спиране на Зилбеа.

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

• *Преди започване на лечението*

Лечение с Зилбеа трябва да се предпише само след внимателна преценка на ползата и риска при пациенти с рисковни фактори за чернодробно увреждане, например:

- затлъстяване/наднормено тегло/неалкохолна хепатостеатоза,
- диабет,
- злоупотреба с алкохол и/или значителен прием на алкохол
- и при пациенти приемащи едновременно 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 назначава лечение при пациенти с изходни стойности на ALT и/или АСТ > 3 пъти горната граница на нормата (вж. точка 4.3). Необходимо е повишено внимание, когато Зилбеа се назначава на пациенти с повишени трансминази преди започване на лечението (> горната граница на нормата и ≤ 3 пъти от 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 повишаване на дозата, трябва да се направят изследвания на чернодробната функция със същата честота като при започване на лечение.

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

• *В периода на лечение*

Терапията с Зилбеа трябва незабавно да се прекрати, ако:

- пациентът развие симптоми или признаци на чернодробна дисфункция (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 трансминази надхвърля три пъти горната граница на нормата.

След прекратяване на терапията с Зилбеа, изследванията на чернодробната функция трябва да се повтарят, докато не настъпи нормализиране на серумните трансминази.

Педиатрична популация

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



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 по-възрастни хора с деменция

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

Биполлярно разстройство/мания/хипомания

Зилбеа трябва да бъде използван с повишено внимание при пациенти с анамнеза за биполлярно 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 подобрение може да не настъпи през първите няколко седмици или повече от началото на лечението, пациентите трябва да бъдат под строго наблюдение до появата му. 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 идеации, 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 изпитвания 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.

Лекарствената терапия 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 Зилбеа с умерени CYP1A2 инхибитори (напр. пропранолол, еноксацин) трябва да става внимателно, тъй като може да предизвика повишена експозиция на агомелатин.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в таблетка, така че на практика е „без 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 могат да понижат или повишат бионаличността на агомелатин.

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

Поради това, едновременното приложение на Зилбеа с мощни CYP1A2 инхибитори (флувоксамин и ципрофлоксацин) е противопоказано.



Комбинирането на агомелатин с естрогени (умерени CYP1A2 инхибитори) има като последица неколкосткратно увеличена експозиция на агомелатин. Докато 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. т. 4.4).

Рифампицинът, 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.

Други лекарствени продукти

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

Алкохол

Комбинацията от Зилбеа и алкохол не се препоръчва.

Електроконвулсивна терапия (ЕКТ)

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

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Кърмене

Не се знае, дали агомелатин/метаболити 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 терапията с Зилбеа, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията 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



Агомелатин повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Имайки предвид, че виене на свят и сънливост са чести нежелани реакции, пациентите трябва да бъдат предупредени относно способността им за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

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.

Списък в табличен вид на нежеланите лекарствени реакции

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

Нежеланите реакции са изброени по-долу въз основа на 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 ($< 1/10\ 000$), неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Дадените честоти не са коригирани спрямо плацебо.

Системо-органи	Честота	Предпочитан термин
Психични нарушения	Чести	Тревожност Ярки сънища*
	Нечести	Суицидни мисли или поведение (вж. точка 4.4) Възбуда и свързаните с нея симптоми* (като раздразнителност и неспокойствие) Агресия* Кошмари* Мания/хипомания* Тези симптоми могат да се дължат, също така, на основното заболяване (вж. точка 4.4). Състояние на обърканост*
	Редки	Халюцинации*
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Виене на свят Сънливост Безсъние
	Нечести	Мигрена Парестезии Синдром на неспокойните крака*
	Редки	Акатизия*
Нарушения на очите	Нечести	Замъглено зрение
Нарушения на ухото и вестибуларния апарат	Нечести	Тинитус*
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гадене Диария Запек Коремна болка Повръщане*
Хепато-билиарни нарушения	Чести	Повишени ALT и/или AST (при клинични проучвания, повишаване > 3 пъти горната граница на нормата за ALT и/или AST 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% на плацебо).



	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	Хиперхидроза Екзема Пруритус* Уртикария*
	Редки	Еритематозен обрив Оток на лицето и ангиоедем *
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Болка в гърба
	Нечести	Миалгия*
Нарушения на бъбреците и пикочните	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 доклади при клиничните изпитвания.

(1) Бяха докладвани няколко случая, изключително рядко с фатален 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. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35928903417, 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, агитация, безпокойство, напрежение, замаяване, цианоза или общо неразположение.

Едно лице, приело доза от 2 450 mg агомелатин, се е възстановило спонтанно без сърдечно-съдови и биологични аномалии.

Лечение

Не са известни специфични антидоти на агомелатин. Овладяването 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-HT_{2C} 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 с животни на разрушаване на циркадните 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 антидепресант-подобен ефект при депресия при модели с животни (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 7 900 пациенти, лекувани с агомелатин.

Проведени са десет плацебо контролирани изпитвания 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 (от 6 до 8 седмици) статистически значима ефикасност на агомелатин 25-50 mg е била демонстрирана в 6 от десетте краткосрочни двойно-слепи плацебо контролирани проучвания. Първичната крайна точка бе промяната в оценката по HAM-D-17 от изходното ниво. Агомелатин не е успял 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 изследвания не се е допускало повишаване на началната доза на агомелатин, пароксетин или флуоксетин, дори ако отговорът не е бил адекватен.

Наблюдавана е ефикасност и при пациенти с по-тежка депресия (изходен HAM-D \geq 25) във всички плацебо контролирани проучвания с положителни резултати.

Терапевтичният отговор бе статистически значимо по-висок с агомелатин, отколкото с плацебо.

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

Поддържането на антидепресивната ефикасност е било 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 били рандомизирани да получават агомелатин 25-50 mg веднъж дневно или плацебо за още 6 месеца. Агомелатин 25-50 mg веднъж дневно е демонстрирал 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 релапсите по време на 6



месечния период на проследяване по протокол на двойно-сляп е била 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 настъпването на сексуалното желание или качеството 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 сбор по HAM-D, първичния резултат. Анализът на степента на отговорилите е в полза на агомелатин. Не се наблюдава подобрене 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 подобрене 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 12



прекръпяване на лечението със SSRI или SNRI, както след рязко прекръпяване, така и след постепенно прекръпяване на предхождащото лечение. Тези симптоми на отнемане могат да бъдат объркани с липса на ранна полза от агомелатин.

Процентът пациенти с поне един симптом на отнемане една седмица след прекръпяване на лечението със SSRI/SNRI е бил 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 прекръпяване): съответно 56,1%, 62,6% и 79,8%.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с агомелатин в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на големи депресивни епизоди (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и бионаличност

След перорално приложение агомелатин показва бърза и добра абсорбция ($\geq 80\%$). 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. Променливостта се увеличава при храна с високо съдържание на мазнини.

Разпределение

Стационарният обем на разпределение е около 35 l, а свързането 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 изоензими участват, но играят малка роля в метаболизма. Главните метаболити, хидроксилиран и деметилиран агомелатин, не са активни и бързо се конюгираат 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 е наблюдавано съизмеримо изменение на фармакокинетичните параметри при пациенти с тежко бъбречно увреждане (n=8, еднократна 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 А) или умерено (Child-Pugh тип В) чернодробно увреждане, експозицията на агомелатин 25 mg е нараснала значително (съответно 70 пъти и 140 пъти) спрямо стандартизирани (по възраст, телесно тегло и тютюнопушене) доброволци без чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.2, 4.3 и 4.4)

Хора 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 някакви 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 са наблюдавани седативни ефекти при мишки, плъхове и маймуни.

При гризачи е била наблюдавана изразена индукция на CYP2B и умерена индукция на CYP1A и CYP3A след прилагане на 125 mg/kg/ден, а при маймуни – слаба индукцията на CYP2B и 3A при доза 375 mg/kg/ден. Не е наблюдавана чернодробна токсичност в проучвания за токсичност на многократна доза при гризачи и маймуни.

Агомелатин преминава в плацентата и фетусите на бременни плъхове.

Репродуктивни проучвания при плъхове и зайци не са показали 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 изпитвания за карциногенност агомелатин е предизвикал 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 е увеличила при по-високи експозиции (60 пъти по-големи от експозицията при терапевтична доза), но остава в диапазона на контролите.

Фармакологичните изпитвания за безопасност не показват ефект на агомелатин върху hERG (human Ether à-go-go Related Gene) ток или върху акционния потенциал на клетките на Purkinje при кучета. Агомелатин не е проявил 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 визуалните 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



Таблетно ядро:

- Силифицирана микрокристална целулоза
- Манитол
- Повидон 30
- Колоиден безводен силициев диоксид,
- Кросповидон (Тип А)
- Натриев стеарил фумарат
- Магнезиев стеарат
- Стеаринова киселина

Филмово покритие:

- Хипромелоза 2910/5
- Макрогол 6000
- Титанов диоксид (E171)
- Талк
- Жълт железен оксид (E172)

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 на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

OPA/Alu/PVC/Alu блистер.

Размер на опаковката:

28 или 84 филмирани таблетки таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy
102 37, Prague 10
Чешка Република

8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. №: 20190021



9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване: 01.02.2019

Дата на последно подновяване:

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

23.09.2020 г.

