

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Agomelatin Glenmark 25 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller agomelatincitronsyra motsvarande 25 mg agomelatin (som agomelatin/citronsyra (1:1)).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

En gul, avlång, bikonvex, filmdragerad tablett som är 9,0 x 4,5 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Agomelatin Glenmark är avsett för behandling av egentliga depressionsepisoder hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos är 25 mg en gång dagligen peroralt före sänggåendet.

Om ingen förbättring av symtomen skett efter två veckors behandling kan dosen ökas till 50 mg en gång dagligen, d.v.s. två 25 mg-tabletter tagna samtidigt före sänggåendet.

Beslut om dosökning ska avvägas mot en högre risk för förhöjning av transaminaser. Dosökning till 50 mg ska göras utifrån en nytta/risk-bedömning hos den enskilda patienten och med noga övervakning av leverfunktionstest.

Leverfunktionstester ska utföras hos alla patienter före behandlingen påbörjas. Behandling ska inte påbörjas om transaminasnivåerna överstiger 3 gånger övre gränsen för normalvärdet (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Under behandlingen ska transaminasnivåerna övervakas periodvis efter cirka tre veckor, sex veckor (slutet på akutfasen), tolv veckor och tjugofyra veckor (slutet på underhållsfasen) och därefter när det är kliniskt indicerat (se även avsnitt 4.4). Behandlingen ska avbrytas om transaminasnivåerna överstiger 3 gånger övre gränsen för normalvärdet (se avsnitt 4.3 och 4.4).

När dosen ökas ska leverfunktionstester på nytt utföras med samma frekvens som när behandlingen påbörjades.

Behandlingslängd

Patienter med depression ska behandlas under en tillräckligt lång period, åtminstone 6 månader, för att säkerställa att de är fria från symtom.

Byte från antidepressiva läkemedel av SSRI/SNRI-typ till agomelatin

Patienterna kan uppleva utsättningssymtom efter utsättning av antidepressiva läkemedel av SSRI/SNRI-typ.

För instruktioner om hur behandlingen ska sättas ut för att undvika detta hänvisas till produktresumén för det aktuella SSRI/SNRI-läkemedlet. Agomelatin kan sättas in omedelbart medan dosen för SSRI/SNRI -läkemedlet trappas ned (se avsnitt 5.1).

Utsättning av behandling

Ingen nedtrappning av dosen är nödvändig vid utsättning av behandling.

Särskilda populationer

Äldre

Säkerhet och effekt för agomelatin (25–50 mg/dag) har fastställts hos äldre depressionspatienter (< 75 år). Ingen effekt har dokumenterats hos patienter ≥ 75 år. Agomelatin ska därför inte användas till patienter i denna åldersgrupp (se avsnitt 4.4 och 5.1). Ingen åldersrelaterad dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen relevant modifiering av agomelatins farmakokinetiska parametrar har observerats hos patienter med kraftig njurfunktionsnedsättning. Endast begränsade data finns dock tillgängliga från användning av agomelatin hos patienter med egentliga depressionsepisoder och kraftigt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Därför ska försiktighet iakttas vid förskrivning av agomelatin till dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Agomelatin är kontraindicerat till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Barn från födseln till <7 år

Det finns ingen relevant användning av agomelatin för barn från födseln till <7 år för behandling av egentliga depressionsepisoder. Inga data finns tillgängliga.

Barn och ungdomar från 7 till 17 år

Säkerhet och effekt för agomelatin för barn och ungdomar från 7 till 17 år för behandling av egentliga depressionsepisoder har ännu inte fastställts. De data som för närvarande finns tillgängliga redovisas i avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan ges.

Administreringssätt

För oral användning.

Agomelatin Glenmark filmdragerade tabletter kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Nedsatt leverfunktion (d.v.s. cirros eller aktiv leversjukdom) eller förhöjning av transaminasnivåerna till mer än 3 gånger övre gränsen för normalvärdet (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Samtidig användning av en potent CYP1A2-hämmare (t.ex. fluvoxamin, ciprofloxacin) (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Övervakning av leverfunktion

Fall av leverskador, inklusive leversvikt (hos patienter med leverrelaterade riskfaktorer rapporterades ett fåtal exceptionella fall med fatal utgång eller levertransplantation), förhöjda leverenzymnivåer som är mer än 10 gånger högre än övre gränsen för normalvärdet, hepatit och gulsot har rapporterats hos patienter som behandlats med agomelatin efter marknadsintroduktion (se avsnitt 4.8). De flesta

inträffade under de första behandlingsmånaderna. Leverskadorna är övervägande hepatocellulära och de förhöjda serumtransaminaserna återgår vanligtvis till normala nivåer vid utsättning av agomelatin.

Försiktighet ska iakttas före behandlingen påbörjas och noggrann övervakning ska ske under hela behandlingsperioden hos alla patienter, särskilt vid förekomst av riskfaktorer för leverskada eller vid samtidig behandling med läkemedel som är förknippade med risk för leverskada.

Före behandlingen påbörjas

Behandling med Agomelatin Glenmark ska endast förskrivas efter noggrann bedömning av nytta och risk hos patienter med riskfaktorer för leverskada, t.ex.

- obesitas/övervikt/icke-alkoholrelaterad fettlever, diabetes,
- alkoholberoende och/eller konsumtion av väsentliga alkoholmängder

och hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som är förknippade med risk för leverskada.

Leverfunktionstester ska utföras hos alla patienter före behandlingen påbörjas och behandling ska inte påbörjas hos patienter hos vilka utgångsvärdena för ALAT och/eller ASAT överstiger 3 gånger övre gränsen för normalvärdet (se avsnitt 4.3). Försiktighet ska iakttas när Agomelatin Glenmark ges till patienter med förhöjda transaminasnivåer före behandling ($>$ övre gränsen för normalvärdet och ≤ 3 gånger övre gränsen för normalvärdet).

- ***Frekvens för leverfunktionstester***

- före behandlingen påbörjas
- och därefter:
 - efter cirka 3 veckor,
 - efter cirka 6 veckor (slutet på akutfasen),
 - efter cirka 12 och 24 veckor (slutet på underhållsfasen),
 - och därefter när det är kliniskt indicerat.
- När dosen ökas ska leverfunktionstester på nytt utföras med samma frekvens som när behandlingen påbörjades.

Hos alla patienter som utvecklar förhöjda nivåer av serumtransaminaser ska leverfunktionen testas på nytt inom 48 timmar.

- ***Under behandlingsperioden***

Behandling med Agomelatin Glenmark ska avbrytas omedelbart om:

- patienten utvecklar symtom eller tecken på potentiell leverskada (såsom mörk urin, ljus avföring, gul hud/gula ögon, smärta i den övre, högra delen av buken, kvarstående ny och oförklarlig trötthet).
- serumtransaminasnivåerna stiger till mer än 3 gånger övre gränsen för normalvärdet.

Efter utsättning av behandling med agomelatin ska leverfunktionen testas på nytt tills serumtransaminasnivåerna normaliserats.

Pediatrik population

Agomelatin Glenmark rekommenderas inte för behandling av depressioner hos patienter under 18 år eftersom säkerhet och effekt av agomelatin inte har fastställts. I kliniska studier bland barn och ungdomar behandlade med andra antidepressiva medel observerades oftare suicidrelaterade beteenden (suicidförsök och suicidtankar), och fientlighet (övervägande aggression, oppositionellt beteende och vrede) jämfört med dem som behandlades med placebo.

Antalet rapporterade självmordsrelaterade händelser i samband med agomelatin var för lågt för att kunna göra någon meningsfull jämförelse mellan agomelatin och placebo. Poolade data från kliniska prövningar av 25 mg agomelatin har visat att självmordsrelaterade händelser inträffat med högre frekvens hos ungdomar (3,1 %) jämfört med vuxna (1,2 %). Se avsnittet om självmord/självmordstankar nedan och avsnitt 4.8.

I poolade data från kliniska prövningar rapporterades leverbiverkningar oftare av ungdomar (6,3 %) jämfört med vuxna (1,7 %).

Det finns begränsade säkerhetsdata från användning under lång tid. Detta innefattar långtidserfarenhet vad gäller tillväxt, pubertetsutveckling (se avsnitt 5.1) och kognitiv funktion.

Äldre personer

Ingen effekt av agomelatin har dokumenterats hos patienter ≥ 75 år och agomelatin bör därför inte användas till patienter i denna åldersgrupp (se även avsnitt 4.2 och 5.1).

Användning till äldre med demens

Agomelatin Glenmark ska inte användas för behandling av egentliga depressionsepisoder hos äldre patienter med demens eftersom säkerhet och effekt av agomelatin inte har fastställts hos dessa patienter.

Bipolär sjukdom/mani/hypomani

Agomelatin Glenmark ska användas med försiktighet hos patienter som tidigare haft bipolär sjukdom, mani eller hypomani och ska utsättas om en patient utvecklar maniska symtom (se avsnitt 4.8).

Suicid/suicidtankar

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självsador och suicid (självordsrelaterade händelser). Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, eller uppträder ännu senare, bör patienten följas noggrant till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna.

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidalitet eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras noga under behandlingen. En meta-analys baserad på placebo-kontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år.

Patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel, och speciellt sådana som har en hög risk för suicidalt beteende, ska följas noga i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar. Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende/suicidtankar eller andra ovanliga beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

Kombination med CYP1A2-hämmare (se avsnitt 4.3 och 4.5)

Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av Agomelatin Glenmark med måttliga CYP1A2-hämmare (t.ex. propranolol, enoxacin) vilka kan resultera i en ökad exponering av agomelatin.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Potentiella interaktioner som påverkar agomelatin

Agomelatin metaboliseras huvudsakligen via P450 1A2 (CYP1A2) (90 %) och via CYP2C9/19 (10 %). Läkemedel som interagerar med dessa isoenzymer kan öka eller minska biotillgängligheten av agomelatin.

Fluvoxamin, en potent CYP1A2- och måttlig CYP2C9-hämmare, hämmar märkbart metabolismen av agomelatin, vilket resulterar i en 60-faldig (område 12–412) ökning av agomelatinexponeringen. Samtidig administrering av Agomelatin Glenmark och potenta CYP1A2-hämmare (t.ex. fluvoxamin och ciprofloxacin) är därför kontraindicerat.

Kombination av agomelatin med östrogener (måttliga CYP1A2-hämmare) resulterar i en flerfaldig ökad exponering av agomelatin. Trots avsaknad av specifik säkerhetssignal hos de 800 patienter som behandlades i kombination med östrogener, skall försiktighet iakttas vid förskrivning av agomelatin med andra måttliga CYP1A2-hämmare (t.ex. propranolol, enoxacin) tills dess att mer erfarenhet erhållits (se avsnitt 4.4).

Rifampicin, en inducerare av alla de tre cytokromer som är involverade i metabolismen av agomelatin, kan minska biotillgängligheten av agomelatin.

Rökning inducerar CYP1A2 och har visat sig minska biotillgängligheten av agomelatin, särskilt hos storrökare (≥ 15 cigaretter/dag) (se avsnitt 5.2).

Potential för agomelatin att påverka andra läkemedel

Agomelatin inducerar inte CYP450 isoenzymer *in vivo*. Agomelatin hämmar varken CYP1A2 *in vivo* eller de andra CYP450 *in vitro*. Agomelatin förändrar därför inte exponeringen för läkemedel som metaboliseras via CYP450.

Övriga läkemedel

I kliniska fas I studier fanns inga tecken på farmakokinetisk eller farmakodynamisk interaktion med de läkemedel som kunde förskrivas samtidigt med agomelatin hos målgruppen: benzodiazepiner, litium, paroxetin, flukonazol och teofyllin.

Alkohol

Kombinationen av agomelatin och alkohol är inte lämplig.

Elektrokonvulsiv behandling (ECT)

Erfarenhet saknas från samtidig användning av agomelatin och ECT. Djurstudier har inte visat prokonvulsiva egenskaper (se avsnitt 5.3). Kliniska konsekvenser av ECT som utförs samtidigt med agomelatinbehandling anses därför osannolikt.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av agomelatin till gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Agomelatin Glenmark under graviditet.

Amning

Det är okänt om agomelatin/metaboliter utsöndras i bröstmjöl. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att agomelatin/metaboliter utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Agomelatin Glenmark efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Reproduktionsstudier på råtta och kanin visade ingen effekt av agomelatin på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Agomelatin har liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Eftersom yrsel och sömnhet är vanliga biverkningar ska patienterna varnas för effekter på förmågan att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningarna var vanligtvis milda till måttliga och uppträdde inom de första två veckorna av behandlingen. De vanligaste biverkningarna var huvudvärk, illamående och yrsel.

Dessa biverkningar var vanligen övergående och resulterade generellt inte i upphörande av behandlingen.

Tabell över biverkningar

Tabellen nedan listar de biverkningar som upptäckts i placebokontrollerade studier på vuxna och aktivt kontrollerade kliniska studier på vuxna.

Biverkningar är listade nedan enligt följande indelning: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Frekvenserna har inte korrigerats för placebo.

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Psykiska störningar	Vanliga	Ångest
		Onormala drömmar*
	Mindre vanliga	Suicidtankar och suicidalt beteende (se avsnitt 4.4)
		Agitation och relaterade symtom* (såsom irritabilitet och rastlöshet)
		Aggression*
		Mardrömmar*
		Mani/hypomani* Dessa symtom kan också bero på den underliggande sjukdomen (se avsnitt 4.4).
		Förvirringstillstånd*
Centrala och perifera nervsystemet	Sällsynta	Hallucinationer*
	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel
		Sömnhet
		Sömnlöshet
	Mindre vanliga	Migrän
		Parestesi
		Restless legs-syndrom*
	Sällsynta	Akatisi
Ögon	Mindre vanliga	Dimsyn
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Tinnitus*
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående
		Diarré
		Förstoppning
		Smärta i buken
		Kräkningar*

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Lever och gallvägar	Vanliga	Ökad ALAT och/eller ASAT (i kliniska studier observerades ökning som var > 3 gånger högre än den övre gränsen för normalvärdet av ALAT och/eller ASAT hos 1,2 % av de patienter som fick 25 mg agomelatin dagligen och 2,6 % av dem som fick 50 mg dagligen, jämfört med 0,5 % av dem som fick placebo)
	Mindre vanliga	Ökat gammaglutamyltransferas* (GGT) (> 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet)
	Sällsynta	Hepatit
		Ökat alkaliskt fosfatas* (> 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet)
		Leversvikt*(1) Gulsot*
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Ökad svettning
		Eksem
		Pruritus*
		Urtikaria*
	Sällsynta	Erytematösa hudutslag Ansiktsodem och angioödem*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Ryggvärk
	Mindre vanliga	Myalgi*
Njurar och urinvägar	Sällsynta	Urinretention*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet
Undersökningar	Vanliga	Viktökning*
	Mindre vanliga	Viktminskning*

*Frekvensen är beräknat från spontanrapportering av reaktioner i kliniska prövningar.

(1) Hos patienter med leverrelaterade riskfaktorer rapporterades ett fåtal exceptionella fall med fatal utgång eller levertransplantation.

Pediatrik population

Sammanlagt 80 barn från 7 år men yngre än 12 år samt 319 unga patienter i åldrarna 12 till 17 år, med måttlig till allvarlig egentlig depression behandlades med agomelatin i en dubbelblind studie med aktiv kontroll (fluoxetin) och placebo.

Säkerhetsprofilen för 25 mg agomelatin till ungdomar i den pivotala studien (i den dubbelblint kontrollerade delen) var i allmänhet likvärdig med vad som konstaterats för vuxna, med undantag för illamående vilket förekom med högre frekvens hos ungdomar (13,3 %) än hos vuxna (6,3%).

Poolade data från kliniska prövningar av agomelatin har visat att negativa händelser och allvarliga negativa händelser (oavsett orsak) rapporterats med högre frekvens hos ungdomar än hos vuxna (67,2 % respektive 60,4 % av de patienter som rapporterat minst en negativ händelse och 10,4% respektive 3,5 % av de patienter som rapporterat minst en allvarlig negativ händelse).

Leverrelaterade negativa händelser rapporterades av 6,3 % av ungdomarna jämfört med 1,7 % av de vuxna. Självmordsrelaterade händelser (exempelvis självmordsbeteende, självmordstankar, självmordsförsök och självskadebeteende) förekom med högre frekvens hos ungdomar (3,1 %; 10 händelser rapporterades hos 6 patienter) jämfört med vuxna (1,2 %; 66 händelser rapporterades hos 65 patienter) (se avsnitt 4.4).

Det finns begränsade långsiktiga säkerhetsdata för 25 mg agomelatin till ungdomar. Detta innefattar långtidserfarenhet vad gäller tillväxt, pubertetsutveckling (se avsnitt 5.1) och kognitiv funktion.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket

Box 26

SE-751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Erfarenhet från överdosering av agomelatin är begränsad. Erfarenhet av agomelatin vid överdosering har antytt att epigastralgi, somnolens, trötthet, agitation, ångest, spänning, yrsel, cyanos och diffust obehag har rapporterats.

En person som förtärt 2450 mg agomelatin tillfrisknade spontant utan kardiovaskulära och biologiska avvikelser.

Behandling

Det finns ingen känd specifik antidot för agomelatin. Hantering av överdosering bör bestå av behandling av kliniska symtom och rutinövervakning. Medicinsk uppföljning med specialistkompetens rekommenderas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:Psykoanaleptika, övriga antidepressiva medel, ATC-kod: N06AX22

Verkningsmekanism

Agomelatin är en melatonerg agonist (MT₁- och MT₂-receptorer) och 5-HT_{2C}-antagonist. Bindningsstudier visar att agomelatin inte har någon effekt på monoaminupptag och ingen affinitet för α-, β-adrenerga, histaminerga, kolinerga, dopaminerga eller benzodiazepin-receptorer.

Agomelatin resynkroniserar dygnsrytmen i djurmodeller för rubbad dygnsrytm. Agomelatin ökar noradrenalin- och dopaminfrisättning specifikt i frontala cortex och har ingen påverkan på extracellulära nivåer av serotonin.

Farmakodynamisk effekt

Agomelatin har visat en antidepressivliknande effekt i djurmodeller för depression (inlärthjälploshetstest, hopplöshetstest, kronisk mild stress) samt i modeller med desynkronisering av dygnsrytmen och i modeller relaterande till stress och ångest.

Agomelatin har positiva egenskaper på fasskiftningar hos människa; det inducerar fassförbättring av sömn, nedgång i kroppstemperatur och melatoninpåslag.

Klinisk effekt och säkerhet hos vuxna

Effekt och säkerhet av agomelatin vid egentliga depressionsepisoder har studerats i ett kliniskt program med 7 900 patienter behandlades med agomelatin.

Tio placebokontrollerade studier har genomförts för att undersöka den kortsiktiga effekten av agomelatin vid egentlig depressionssjukdom hos vuxna med fast dos och/eller upptitrering. Vid

behandlingens slut (efter 6 eller 8 veckor) visades signifikant effekt av 25–50 mg agomelatin i 6 av de tio dubbelblinda placebokontrollerade korttidsstudierna. Primär ändpunkt var förändring av HAMD-17-poäng från baslinjen. Agomelatin kunde inte skiljas från placebo i två studier där den aktiva kontrollen, paroxetin respektive fluoxetin, var signifikant bättre än placebo. Agomelatin jämfördes inte direkt med paroxetin och fluoxetin eftersom dessa komparatorer lagts till för att säkerställa studiernas analyskänslighet. I två andra studier kunde inga slutsatser dras p.g.a. att vare sig agomelatin eller de aktiva kontrollerna paroxetin respektive fluoxetin gick att skilja från placebo. I dessa studier var det emellertid inte tillåtet att öka startdosen av varken agomelatin, paroxetin eller fluoxetin även om svaret inte var tillräckligt.

Effekt kunde också observeras hos patienter med svårare depression (baslinje HAM-D ≥ 25) i alla positiva placebokontrollerade studier.

Responsfrekvensen var statistiskt signifikant högre för agomelatin jämfört med placebo.

Överlägsenhet (2 studier) eller icke-underlägsenhet (4 studier) har visats i sex av sju effektstudier i heterogena populationer av deprimerade vuxna patienter jämfört med SSRI/SNRI (sertralin, escitalopram, fluoxetin, venlafaxin eller duloxetin). Den antidepressiva effekten utvärderades på HAMD-17-skalan antingen som primär eller sekundär ändpunkt.

Upprätthållande av den antidepressiva effekten visades i en återfallspreventionsstudie. Patienter som svarat på en 8/10-veckors akut öppen behandling med 25–50 mg agomelatin en gång dagligen randomiserades till antingen agomelatin 25–50 mg en gång dagligen eller placebo i ytterligare 6 månader. En statistiskt signifikant ($p = 0,0001$) fördel för 25–50 mg agomelatin en gång dagligen jämfört med placebo visades i det primära effektmåttet, prevention av återfall i depression, mätt som tid till återfall. Incidensen för återfall under den 6 månader långa dubbelblinda uppföljningsperioden var 22 % för agomelatin och 47 % för placebo.

Agomelatin förändrar inte vakenhet under dagtid eller minnet hos friska frivilliga. Hos deprimerade patienter ökade ortosömnen vid behandling med 25 mg agomelatin utan modifiering av mängden REM-sömn (Rapid Eye Movement) eller REM-latensen. Agomelatin 25 mg inducerade också en förbättrad tid till insomning och lägsta hjärtfrekvens. Från första behandlingsveckan förbättrades insomningstiden och sömnkvaliteten signifikant utan någon fumlighet dagtid enligt patienternas bedömning.

Hos remitterade depressiva patienter visade en specifik jämförande sexuell dysfunktionsstudie en numerisk trend (ej statistiskt signifikant) mot mindre framträdande sexuell dysfunktion för agomelatin än för venlafaxin, mätt som sexualdrift eller orgasmpoäng i en "Sex Effects" skala (SEAFX). Vid samlad analys av studier med användning av "Arizona Sexual Experience" skala (ASEX), visades att agomelatin inte är associerat med sexuell dysfunktion. Hos friska frivilliga bevarades sexuell funktion med agomelatin jämfört med paroxetin.

Agomelatin hade neutral effekt på hjärtfrekvens och blodtryck i kliniska studier.

I en studie designad för att utvärdera utsättningssymtom med checklistan "Discontinuation Emergent Signs and Symptoms" (DESS) hos patienter med remitterad depression, inducerade agomelatin inget utsättningssyndrom efter abrupt avbrott i behandlingen.

Agomelatin har ingen missbrukspotential mätt i studier på friska frivilliga med en specifik visuell analog skala eller 49-punktschecklistan "Addiction Research Center Inventory" (ARCI).

En placebokontrollerad 8-veckors studie av agomelatin 25–50 mg/dag på äldre depressionspatienter (≥ 65 år, $N = 222$, varav 151 fick agomelatin) visade en statistiskt signifikant skillnad på 2,67 poäng på HAM-D totalpoäng, den primära resultatmåtten. Svarsfrekvensanalys gynnade agomelatin. Ingen förbättring observerades hos mycket gamla patienter (≥ 75 år, $N = 69$, varav 48 fick agomelatin). Toleransen av agomelatin hos äldre patienter var jämförbar med den som observerades hos yngre vuxna.

En specifik, kontrollerad 3-veckorsstudie har utförts på patienter med egentlig depressionssjukdom som inte uppnått tillräcklig förbättring med paroxetin (ett SSRI-läkemedel) eller venlafaxin (ett SNRI-läkemedel). Vid behandlingsbyte från dessa antidepressiva läkemedel till agomelatin uppstod utsättningssymtom efter att behandlingen med SSRI- eller SNRI-läkemedlet avbröts, både efter plötslig eller gradvis utsättning av den tidigare behandlingen. Dessa utsättningssymtom kan förväxlas med avsaknad av den tidiga nyttan av agomelatin.

Procentandelen patienter som uppvisade minst ett utsättningssymtom en vecka efter utsättning av SSRI/SNRI-behandlingen var lägre i gruppen med långsam nedtrappning av dosen (gradvis utsättning av tidigare SSRI/SNRI-behandling inom 2 veckor) än i gruppen med snabb nedtrappning av dosen (gradvis utsättning av tidigare SSRI/SNRI-behandling inom 1 vecka) och gruppen med plötsligt byte (plötslig utsättning): 56,1 %, 62,6 % respektive 79,8 %.

Pediatrik population

Effekt och säkerhet för två doser (10 mg och 25 mg) av agomelatin vid behandling av måttliga till allvarliga episoder av egentlig depression, där depressionen inte svarat på enbart psykologisk behandling, bedömdes under en 12 veckor lång, randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad studie med parallella behandlingsgrupper (se avsnitt 4.2). Fluoxetin (10 mg/dag med eventuell justering till 20 mg/dag) lades till för att säkerställa analysens känslighet.

Patienter (N = 400; varav 80 barn från 7 år men yngre än 12 år och 320 ungdomar från 12 till 17 år) med måttlig till allvarlig depression enligt kriterierna i DSM-IV randomiserades till att få antingen 10 mg agomelatin (N = 102 varav 81 var ungdomar), 25 mg agomelatin (N = 95 varav 76 var ungdomar), placebo (N = 103 varav 82 var ungdomar) samt fluoxetin (N = 100 varav 81 var ungdomar).

Patienterna var sådana som inte svarat på psykosocial behandling före inskrivningen. Under den dubbelblinda perioden gavs psykosocial vägledning en gång per månad (vecka 4, 8 och 12).

Det primära effektmåttet var den justerade skillnaden från baslinjen fram till vecka 12 i råpoäng på skalan CDRS-R (Children's Depression Rating Scale - Revised) beräknad med en trevägs ANCOVA. En råpoäng på ≥ 45 var en förutsättning för inskrivning. CDRS-R utfördes vid urvalsbesöket, vid inskrivningen (vecka 0) och därefter vid varje besök (det vill säga under den dubbelblinda perioden: vecka 1, vecka 2, vecka 4, vecka 8 och vecka 12).

Huvudsakliga sekundära effektmått var totalpoäng på skalorna CGI-S (Clinical Global Impression - Severity of Illness), CGI-I (Clinical Global Impression - Improvement) och ADRS (Adolescent Depression Rating Scale).

Majoriteten av patienterna i totalpopulationen var kvinnor/flickor (62,5 %) med en medianålder på 14,0 år (intervall: 7; 17). De flesta patienterna hade sin första depressiva episod (71,5 %). Episoden diagnosticerades enligt kriterierna i DSM-IV-TR som måttlig för 61,8 % och allvarlig (utan psykotiska inslag) för 38,3 %. Den genomsnittliga durationen för den aktuella episoden var $143,4 \pm 153,2$ dagar med en median på 96,0 dagar (intervall från 29 till 1463 dagar).

När det gäller komorbida tillstånd hade cirka 6 % av patienterna i totalpopulationen generaliserat ångestsyndrom, 7 % hade social ångest och 2 % separationsångest.

Resultaten för det primära effektmåttet, vilket var råpoäng på skalan CDRS-R uttryckt i förändring från baslinjen fram till det senaste värdet efter baslinjen för totalpopulationen, visade en skillnad mellan grupperna för 25 mg agomelatin jämfört med placebo på 4,22; 95 % KI [0,63; 7,82]. För undergruppen ungdomar var den uppskattade mellangrupsdifferensen 5,22; (95 % KI [1,03; 9,40] för 25 mg agomelatin jämfört med placebo.

För de sekundära resultatmått i form av skalorna CGI-S och CGI-I observerades inga statistiskt signifikanta skillnader mellan någon av behandlingsgrupperna. Den genomsnittliga skillnaden i ADRS-poäng, mellan gruppen som fick 25 mg agomelatin och gruppen som fick placebo, var 4,07, 95 % KI [0,68; 7,46].

Efter den 12 veckor långa dubbelblinda perioden kunde patienterna fortsätta i en valfri, öppen, 21 månader lång förlängningsperiod med en agomelatindos på 10 eller 25 mg. Denna period var

emellertid inte utformad som en återfallspreventionsstudie och alla patienter fick flexibel dosering av agomelatin. Därför finns begränsad mängd användbar data angående effekt och säkerhet för längre tid än 12 veckor.

Pubertetsstatus bedömdes enligt Tannerstadium. Även om data är begränsade tyder de inte på någon inverkan av agomelatin på utvecklingen enligt Tannerstadium.

För ytterligare säkerhetsinformation, se avsnitt 4.4 och 4.8.

Det finns endast begränsade data om säkerhet och effekt för undergruppen barn (åldersintervallet 7 till 11 år; sammanlagt 80 patienter) eftersom antalet patienter är mycket begränsat (se avsnitt 4.2). Hos barn var förändringen av råpoäng på skalan CDRS-R vid slutet av korttidsfasen lägre i absoluta tal för den grupp som fick 25 mg agomelatin ($-17,1 \pm 13,3$) jämfört med den grupp som fick placebo ($-19,0 \pm 18,3$).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och biotillgänglighet

Agomelatin absorberas snabbt och väl ($\geq 80\%$) efter en peroral administrering. Absolut biotillgänglighet är låg ($< 5\%$ vid terapeutisk peroral dos) och den interindividuella variationen är betydande. Biotillgängligheten är högre hos kvinnor jämfört med män. Biotillgängligheten ökar vid intag av orala preventivmedel och minskar vid rökning. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 1 till 2 timmar.

Inom det terapeutiska dosområdet ökar den systemiska exponeringen för agomelatin proportionerligt med dosen. Vid högre doser uppträder en mättnad av första-passage-effekten.

Intag av mat (standardmåltid eller fettrik måltid) modifierar inte biotillgängligheten eller absorptionshastigheten. Variabiliteten ökar med fettrik mat.

Distribution

Distributionsvolym vid steady state är ca 35 l och plasmaproteinbindningen är 95 % oberoende av koncentration och förändras inte av ålder eller hos patienter med nedsatt njurfunktion, men den fria fraktionen dubblas hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Metabolism

Efter en peroral administrering metaboliseras agomelatin snabbt huvudsakligen via lever-CYP1A2. Isoenzymerna CYP2C9 och CYP2C19 är också involverade med ett litet bidrag.

Huvudmetaboliterna, hydroxylerad och demetylerad agomelatin, är inte aktiva och konjugeras snabbt och elimineras via urinen.

Eliminering

Elimineringen är snabb, med en genomsnittlig plasmahalveringstid på mellan 1 och 2 timmar. Clearance är hög (ca 1 100 ml/min) och huvudsakligen metabolisk.

Utsöndringen sker huvudsakligen (80 %) via urinen och i form av metaboliterna, medan återfinnande av oförändrad substans i urinen är försumbar.

Kinetiken förändras inte efter upprepad administrering.

Nedsatt njurfunktion

Ingen relevant modifiering av farmakokinetiska parametrar hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion har observerats (N = 8, engångsdos av 25 mg), men försiktighet skall iakttas för patienter med kraftigt eller måttligt nedsatt njurfunktion eftersom endast begränsade kliniska data finns tillgängliga för dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

I en specifik studie involverande cirrotiska patienter med kroniskt milt (Child–Pugh Type A) eller måttligt (Child–Pugh Type B) nedsatt leverfunktion ökade exponeringen av 25 mg agomelatin avsevärt (70 respektive 140 gånger) jämfört med matchade frivilliga (ålder, vikt och rökvanor) utan leverproblem (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Äldre

En farmakokinetisk studie av äldre patienter (≥ 65 år) visade att vid en dos på 25 mg var genomsnittligt AUC och genomsnittligt $C_{\max}$ cirka 4 gånger respektive 13 gånger högre för patienter ≥ 75 år jämfört med patienter < 75 år. Det totala antalet patienter som fick 50 mg var för lågt för att dra några slutsatser. Ingen dosjustering krävs för äldre patienter.

Pediatrik population

Agomelatinets farmakokinetik undersöktes hos 60 barn och 166 ungdomar som fick dagliga doser i intervallet 1 till 25 mg. Merparten av data härrör från koncentrationsmätningar i saliv, och exponeringen för agomelatin i plasma hos den pediatrika populationen är i stor utsträckning inte karakteriserad. Liksom vuxna finns en avsevärd interindividuell variabilitet vad gäller agomelatinets farmakokinetik. Tillgängliga pediatrika data tyder på en betydande överlappning med det observerade exponeringsintervallet hos vuxna efter en agomelatindos på 25 mg.

Etniska grupper

Det finns inga data på inverkan av ras på agomelatinets farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Sedativa effekter observerades hos mus, råtta och apa efter enkel och upprepad administrering av höga doser.

Hos gnagare sågs en markerad induktion av CYP2B och en måttlig induktion av CYP1A och CYP3A från 125 mg/kg/dag, medan induktionen var liten för CYP2B och CYP3A vid 375 mg/kg/dag hos apa. Ingen hepatotoxicitet observerades hos gnagare och apa i toxicitetsstudier med upprepad dosering.

Agomelatin passerar över till placenta och fostret hos dräktig råtta.

Reproduktionsstudier på råtta och kanin visade inga effekter av agomelatin på fertilitet, embryonal/fosterutveckling eller utveckling före och efter födsel.

En mängd *in vitro* och *in vivo* standardanalyser på gentoxicitet konkluderar frånvaro av mutagen eller klastogen potential för agomelatin.

I karcinogenicitetstudier inducerade agomelatin en ökad incidens av levertumörer hos råtta och mus vid doser minst 110 gånger högre än terapeutisk dos. Levertumörer är mest sannolikt relaterade till enzyminduktion specifik för gnagare. Frekvensen av benigna bröstfibroadenom observerade hos råtta ökade vid högre exponering (60 gånger exponeringen vid terapeutisk dos) men kvarstod inom samma intervall som hos kontrollerna.

Säkerhetsfarmakologiska studier visade att agomelatin inte påverkar hERG (human Ether à-go-go Related Gene) eller Purkinjecellernas aktionspotential hos hund. Agomelatin har inte visat prokonvulsiva egenskaper vid ip-doser upp till 128 mg/kg hos mus och råtta.

Agomelatin observerades inte ha någon effekt på beteende, synförmåga eller fortplantningsförmåga hos unga djur. Det förekom små icke-dosberoende minskningar i kroppsvikt relaterade till de farmakologiska egenskaperna och några mindre effekter på manliga reproduktionsorgan utan påverkan på fortplantningsförmåga.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa med kiseldioxid

Mannitol

Povidon K30

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Krospovidon Typ A

Natriumstearyl fumarat

Magnesiumstearat

Stearinsyra

Filmdragering:

Hypromellos

Makrogol 6000

Titandioxid (E171)

Talk

Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och

OPA/Alu/PVC/Alu-blister i kartong.

Förpackningsstorlekar: 14, 28, 30, 84, 90 och 98 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glenmark Arzneimittel GmbH

Industriestr. 31, 82194 Gröbenzell,

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

56374

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2018-11-28/2023-10-24

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-17