

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Agomelatine Mylan, 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab agomelatiin-sidrunhappe kokristalle koguses, mis vastab 25 mg agomelatiinile.

INN. *Agomelatinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Kollased piklikud kaksikkumerad 9,0 mm pikkusega ja 4,5 mm laiusega õhukese polümeerikattega tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Depressiooni ravi täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus on 25 mg üks kord ööpäevas, mida võetakse suu kaudu enne magamaminekut. Kui pärast kahe nädalast ravi ei ole sümptomid leevendunud, võib annust suurendada 50 mg-ni üks kord ööpäevas, nt kaks 25 mg tabletti võetuna samaaegselt enne magamaminekut.

Annuse suurendamise otsus peab olema tasakaalus suurenenud riskiga transaminaaside aktiivsuse tõusu tekkeks. Iga annuse tõstmine 50 mg-le peab põhinema patsiendi individuaalsel kasu/riski suhtel ja järgima rangelt maksafunktsiooni analüüside jälgimise nõuet.

Enne ravi alustamist tuleb kõikidel patsientidel kontrollida maksafunktsiooni. Ravi ei tohi alustada, kui transaminaaside aktiivsus ületab 3-kordselt normi ülemise piiri (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Ravi ajal tuleb transaminaaside aktiivsust kontrollida regulaarselt kolme nädala, kuue nädala (ägeda faasi lõpus), 12 nädala ja 24 nädala möödudes (säilitusfaasi lõpus) ning edaspidi vastavalt kliinilisele vajadusele (vt ka lõik 4.4). Ravi tuleb katkestada, kui transaminaaside aktiivsus ületab 3-kordselt normi ülemise piiri (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Annuse suurendamisel tuleb maksafunktsiooni kontrollida sama sagedusega kui ravi alustamisel.

Ravi kestus

Depressiooniga patsientide ravi tuleb jätkata vähemalt 6 kuud, et tagada sümptomitest vabanemine.

Üleminek SSRI/SNRI antidepressantidelt agomelatiinravile

Pärast SSRI/SNRI antidepressantidega ravi lõpetamist võivad patsientidel tekkida ärajätusümptomid.

Et seda vältida, lugege vastava SSRI/SNRI kehtivast ravimi omaduste kokkuvõttest, kuidas ravi lõpetada. Agomelatiiniga võib ravi alustada samal ajal kui SSRI/SNRI annust järk-järgult vähendada (vt lõik 5.1).

Ravi lõpetamine

Astmeline ravi lõpetamine ei ole vajalik.

Patsientide erirühmad

Eakad

Agomelatiini (25 kuni 50 mg ööpäevas) efektiivsus ja ohutus on tõestatud eakatel (< 75-aastastel) depressiooniga patsientidel. Toime 75-aastastel ja vanematel patsientidel ei leidnud kinnitust. Seetõttu ei tohi sellesse vanuserühma kuuluvad patsiendid agomelatiini kasutada (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Seoses vanusega ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole agomelatiini farmakokineetiliste näitajate muutust täheldatud. Siiski on kliinilisi andmeid piiratud agomelatiini kasutamise kohta depressiooni raviks mõeldud kuni raske neerukahjustusega patsientidel. Seetõttu tuleb Agomelatine Mylan'it nendel patsientidel kasutada ettevaatusega.

Maksakahjustus

Agomelatine Mylan on maksakahjustusega patsientidel vastunäidustatud (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Agomelatiini ohutus ja efektiivsus alates 2-aastastel lastel depressiooni näidustusel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõik 4.4).

Puudub agomelatiini asjakohane kasutus kuni 2-aastastel lastel depressiooni näidustusel.

Manustamisviis

Suukaudne.

Agomelatine Mylan'i õhukese polümeerikattega tablette võib manustada koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Maksakahjustus (nt tsirroos või aktiivne maksahaigus) või transaminaaside aktiivsus rohkem kui 3 korda üle normi ülemise piiri (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Samaaegne tugevate CYP1A2 inhibiitorite (nt fluvoksamiin, tsiprofloksatsiin) kasutamine (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksafunktsiooni jälgimine

Turuletulekujärgselt on agomelatiinravi saanud patsientidel teatatud maksakahjustuse juhtudest, sealhulgas maksapuudulikkusest (mõnedel erandjuhtudel lõppes see hepaatiliste riskifaktoritega patsientidel fataalselt või maksasiirdamisega), maksaensüümide aktiivsuse suurenemisest rohkem kui 10 korda üle normi ülemise piiri, hepatiidist ja kollatõvest (vt lõik 4.8). Enamik nendest juhtudest ilmnesid esimeste kuude jooksul pärast ravi alustamist. Valdavalt on tegu hepatotsellulaarse kahjustusega; seerumi transaminaaside suurenenud väärtused tavaliselt normaliseeruvad agomelatiinravi katkestamisel.

Enne ravi alustamist on vajalik ettevaatus ning kõiki patsiente (eriti maksakahjustuse riskiga või samaaegselt maksakahjustuse riski suurendavaid ravimeid võtvaid patsiente) tuleb pidevalt jälgida kogu ravi jooksul.

Enne ravi alustamist

Ravi agomelatiiniga tohib järgmiste maksakahjustuse riskifaktoritega patsientidele määrata vaid pärast hoolikat kasu/riski suhte kaalumist: rasvumine/ülekaalulisus/mittealkohoolne rasvmaks, diabeet, kontrollimatu alkoholi tarbimine/liigne alkoholi tarbimine ning patsiendid, kes võtavad samaaegselt ravimeid, mis on seotud maksakahjustuse riskiga.

Analüüsid maksafunktsiooni algväärtuse määramiseks tuleb teostada kõikidel patsientidel ning ravi ei tohi alustada kui ALAT ja/või ASAT algväärtused ületavad 3-kordselt normi ülemise piiri (vt lõik 4.3). Ettevaatus on vajalik, kui agomelatiini manustatakse patsientidele, kellel on raviselgelt suurenenud transaminaaside aktiivsus (üle normi ülemise piiri, kuid madalam või võrdne 3-kordse normi ülemise piiriga);

- Maksafunktsiooni analüüside sagedus
- enne ravi alustamist
- edaspidi:
 - ligikaudu 3 nädala pärast,
 - ligikaudu 6 nädala pärast (ägeda faasi lõpus),
 - ligikaudu 12 ja 24 nädala pärast (säilitusfaasi lõpus),
 - edaspidi vastavalt kliinilisele vajadusele.
- Annuse suurendamisel tuleb maksafunktsiooni analüüse taas teostada sama sagedusega nagu ravi alustamisel.

Patsiendil, kellel transaminaaside aktiivsus seerumis suureneb, tuleb maksafunktsiooni analüüse korrata 48 tunni jooksul.

Ravi ajal

Ravi Agomelatine Mylan'iga tuleb katkestada kohe, kui:

- patsiendil tekivad võimaliku maksakahjustuse sümptomid või nähud (nagu tume uriin, hele väljaheide, naha/silmavalgete kollasus, valu paremal pool ülakõhus, püsiv ja seletamatu põhjusega väsimus).
- seerumi transaminaaside aktiivsus ületab 3-kordselt normi ülemise piiri.

Pärast agomelatiiniga ravi lõpetamist tuleb maksafunktsiooni analüüse korrata, kuni transaminaaside aktiivsus seerumis normaliseerub.

Kasutamine lastel

Agomelatine Mylan'i ei soovitata kasutada alla 18-aastaste patsientide depressiooni ravis, sest agomelatiini ohutus ja efektiivsus selles vanuserühmas ei ole tõestatud. Kliinilistes uuringutes, kus lapsi ja noorukeid raviti teiste antidepressantidega, teatati suitsidaalsest käitumisest (suitsiidikitse ja suitsidaalsed mõtted) ja vaenulikkusest (peamiselt agressiivsus, vastanduv käitumine ja viha) sagedamini kui platseebogrupis (vt lõik 4.2).

Eakad

Agomelatiini toime 75-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole tõestatud, seetõttu ei tohi agomelatiini selle vanusegrupi patsientidel kasutada (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Kasutamine dementsusega eakatel inimestel

Agomelatine Mylan'it ei tohi kasutada depressiooni raviks dementsusega eakatel patsientidel, sest agomelatiini ohutus ja efektiivsus nendel patsientidel ei ole tõestatud.

Bipolaarne häire/mania/hüpomania

Agomelatine Mylan'it tuleb kasutada ettevaatusega bipolaarse häire, mania või hüpomania anamneesiga patsientidel ning ravi tuleb katkestada, kui patsiendil tekivad mania sümptomid (vt lõik 4.8).

Suitsiid/suitsiidimõtted

Depressioon on seotud suitsiidimõtete, enesevigastamise ja suitsiidi (suitsidaalsete ilmingute) suurenenud ohuga. See risk püsib kuni haiguse remissiooni saavutamiseni. Et paranemist ei pruugi ilmnedu esimese paari või enama ravinädala jooksul, tuleb patsiente hoolikalt jälgida kuni

paranemiseni. Üldise kliinilise kogemuse põhjal võib suitsiidioht suureneeda paranemise varajastes staadiumites.

Patsiendid, kellel on anamneesis suitsidaalseid ilminguid või kellel esineb väljendunud suitsiidimõtteid enne ravi alustamist, on suurem oht suitsiidimõtete või –katsete tekkeks ning neid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Psühhiaatriliste häiretega täiskasvanutel läbi viidud antidepressantide platseebokontrollitud kliiniliste uuringute metaanalüüs on näidanud, et suitsidaalse käitumise risk on antidepressantide kasutamisel platseebost suurem alla 25-aastastel patsientidel.

Patsientide (eriti kõrge riskiga patsientide) raviga peab kaasnema hoolikas jälgimine, eriti ravi algfaasis ning annuste muutmise järel. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada vajadusest jälgida kliiniliste sümptomite süvenemise, suitsidaalse käitumise või –mõtete ja käitumise ebatavaliste muutuste suhtes ning nende ilmnemisel pöörduda kohe arsti poole.

Kombinatsioon CYP1A2 inhibiitoritega (vt lõigud 4.3 ja 4.5)

Agomelatiini määramisel koos mõõdukate CYP1A2 inhibiitoritega (nt propranolool, enoksatsiin) on vajalik ettevaatus, sest agomelatiini sisaldus seerumis võib tõusta.

Agomelatiin Mylan sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Agomelatiini mõjutavad võimalikud koostoimed

Agomelatiin metaboliseerub peamiselt tsütokroom P450 1A2 (CYP1A2) (90%) ja CYP2C9/19 (10%) kaudu. Nende isoensüümide kaudu metaboliseeruvad ravimid võivad agomelatiini biosaadavust vähendada või suurendada.

Fluvoksamiin, tugev CYP1A2 ja mõõdukas CYP2C9 inhibiitor, inhibeerib märgatavalt agomelatiini metabolismi, suurendades agomelatiini ekspositsiooni 60 korda (vahemikus 12...412).

Sellest tulenevalt on agomelatiini manustamine koos tugevate CYP1A2 inhibiitoritega (nt fluvoksamiin, tsiprofloksatsiin) vastunäidustatud.

Agomelatiini kombineerimisel östrogeenidega (mõõdukad CYP1A2 inhibiitorid) suureneb agomelatiini sisaldus seerumis mitu korda. Östrogeenidega kombineeritud ravi saanud 800 patsiendil ei ilmnenud spetsiifilisi ohutussignaale, kuid agomelatiini määramisel koos mõõdukate CYP1A2 inhibiitoritega (nt propranolool, enoksatsiin) tuleb rakendada ettevaatust, kuni kogemus on suurem (vt lõik 4.4).

Agomelatiini metabolismis osalevate kõigi kolme tsütokroomi indutseerija rifampitsiin võib vähendada agomelatiini biosaadavust.

On täheldatud, et suitsetamine, mis on CYP1A2 indutseerija, vähendab agomelatiini biosaadavust ja seda eriti rohke suitsetamise korral (≥ 15 sigaretti päevas) (vt lõik 5.2).

Agomelatiini mõju teistele ravimitele

Agomelatiin ei indutseeri CYP450 isoensüüme *in vivo*. Agomelatiin ei inhibeeri CYP1A2 *in vivo* ega teisi CYP450 isoensüüme *in vitro*. Seetõttu ei mõjuta agomelatiin teiste CYP450 kaudu metaboliseeruvate ravimite ekspositsiooni.

Plasmavalkudega ulatuslikult seonduvad ravimid

Agomelatiin ei mõjuta plasmavalkudega ulatuslikult seonduvate ravimite vaba fraktsiooni ja vastupidi.

Teised ravimid

I faasi kliinilistes uuringus ei leitud farmakokineetilisi ja farmakodünaamilisi koostoimeid järgmiste ravimitega, mida sihtpopulatsioonis võidakse kasutada koos agomelatiiniga: bensodiasepiinid, liitium, paroksetiin, flukonasool ja teofülliin.

Alkohol

Agomelatiini kombinatsioon alkoholiga ei ole soovitatav.

Elekterkrampravi (EKR)

Agomelatiini ja EKR samaaegse kasutamise kohta kogemused puuduvad. Loomkatsed ei ole näidanud prokonvulsiivseid omadusi (vt lõik 5.3). Seetõttu peetakse samaaegse EKR ja agomelatiini ravi kliinilisi tagajärgi vähetõenäolisteks.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Andmed agomelatiini kasutamise kohta rasedatel puuduvad või on vähesed (vähem kui 300 raseduse tulemused). Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, poegimisele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna on soovitatav agomelatiini kasutamist raseduse ajal vältida.

Imetamine

Ei ole teada, kas agomelatiin/metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemaolevad loomkatsetest kogutud farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed on näidanud, et agomelatiin/metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3). Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Arvestades imetamisest saadavat kasu lapsele ning ravist saadavat kasu naisele, tuleb otsustada, kas lõpetada imetamine või lõpetada/vältida ravi agomelatiiniga.

Fertiilsus

Reproduktiivsusuuringud rottidel ja küülikutel ei näidanud agomelatiini toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Agomelatiin mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiente tuleb hoiatada võimaliku mõju eest autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele sageli esinevate kõrvaltoimete – pearingluse ja unisuse – tõttu.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõrvaltoimed olid tavaliselt kerged või mõõdukad ja esinesid esimese kahe ravinädala jooksul. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid peavalu, iiveldus ja pearinglus.

Kõrvaltoimed olid tavaliselt mööduvad ega viinud üldjuhul ravi lõpetamiseni.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Allolevas tabelis on loetletud kõrvaltoimed, mida on täheldatud platseebokontrolliga ja aktiivse kontrolliga kliinilistes uuringutes.

Kõrvaltoimed on esitatud allpool järgmise konventsiooni alusel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Esinemissagedusi ei ole korrigeeritud platseebo suhtes.

| Organsüsteemi klass | Esinemissagedus | Eelistermin |
|-------------------------|-----------------|---|
| Psühhiaatrilised häired | Sage | Ärevus |
| | | Ebatavalised unenäod* |
| | Aeg-ajalt | Suitsidaalsed mõtted või käitumine (vt lõik 4.4). Agiteeritus ja sarnased sümptomid* (nagu ärrituvus ja rahutus) |

| | | |
|---|---------------------------------|--|
| | | Agressiivsus* |
| | | Hirmuunenäod* |
| | | Segasusseisund* |
| | | Mania/hüpomania* Need sümptomid võivad tuleneda ka kaasuvast haigusest (vt lõik 4.4). |
| | Harv | Hallutsinatsioonid* |
| Närvisüsteemi häired | Väga sage | Peavalu |
| | Sage | Pearinglus |
| | | Unisus |
| | | Unetus |
| | Aeg-ajalt | Paresteesia |
| | | Rahutute jalgade sündroom* |
| | | Migreen |
| Harv | Akatiisia* | |
| Silma kahjustused | Aeg-ajalt | Hägune nägemine |
| Kõrva ja labürindi kahjustused | Aeg-ajalt | Tinnitus* |
| Seedetrakti häired | Sage | Iiveldus |
| | | Kõhulahtisus |
| | | Kõhukinnisus |
| | | Kõhuvalu |
| | | Oksendamine* |
| Maksa ja sapiteede häired | Sage | Suurenenud ALAT ja/või ASAT (kliinilistes uuringutes täheldati ALAT ja/või ASAT tõusu > 3 korda üle normi ülemise piiri 1,2%-1 25 mg ja 2,6%-1 50 mg agomelatiini saanud patsientidest vs 0,5%-1 platseebot saanud patsientidest). |
| | Aeg-ajalt | Suurenenud gamma-glutamüültransferaas* (GGT) (> 3 korda üle normi ülemise piiri) |
| | Harv | Hepatiit |
| | | Suurenenud alkaalne fosfataas* (> 3 korda üle normi ülemise piiri) |
| | | Maksapuudulikkus*(1) |
| | | Ikterus* |
| | Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Aeg-ajalt |
| Hüperhidroos | | |
| Kihelus* | | |
| Urtikaaria* | | |
| Harv | | Erütematoosne lööve Näo turse ja angioödeem* |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | Sage | Seljavalu |
| Neerude ja kuseteede häired | Harv | Uriinirensioon* |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Sage | Väsimus |
| Uuringud | Sage | Kehakaalu tõus* |
| | Aeg-ajalt | Kehakaalu langus* |

- * Esinemissagedust hinnati kliiniliste uuringute käigus saadud spontaansete kõrvaltoimete teatiste alusel.
- (1) Mõnedel erandjuhtudel lõppes see hepaatiliste riskifaktoritega patsientidel fataalselt või maksasiirdamisega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Agomelatiini üleannustamise kohta on piiratud andmed. Agomelatiini üleannustamise korral on teatatud epigastriaalvalust, unisusest, väsimusest, agiteeritusest, ärevusest, pingest, pearinglusest, tsüanoosist või halvast enesetundest.

Üks inimene, kes võttis sisse 2450 mg agomelatiini, paranes, ilma et oleks tekkinud kardiovaskulaarseid ja bioloogilisi kõrvalekaldeid.

Ravi

Agomelatiinil ei ole spetsiifilist antidooti. Üleannustamise ravi hõlmab kliiniliste sümptomite ravi ja rutiinset jälgimist. Soovitav on meditsiiniline jälgimine spetsialiseerunud raviasutuses.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: psühhoanaleptikumid, teised antidepressandid
ATC-kood: N06AX22

Toimemehhanism

Agomelatiin on melatonergiline agonist (MT₁ ja MT₂ retseptorid) ja 5-HT_{2C} antagonist. Seonduvuse uuringud on näidanud, et agomelatiin ei mõjuta monoamiinide tagasihaaret ega oma afiinsust alfa-, beetaadrenergiliste, histaminergiliste, kolinergiliste, dopaminergiliste ja bensodiasepiini retseptorite suhtes. Agomelatiin resüncroniseerib ööpäevast rütmi häirunud tsirkadiaanrütmi häirete loomudelites.

Agomelatiin suurendab noradrenaliini ja dopamiini vabanemist eeskätt frontaalses korteksis ega mõjuta ekstratsellulaarse serotoniini taset.

Farmakodünaamilised toimed

Agomelatiinil on leitud antidepressiivseid omadusi depressiooni loomudelites (õpitud abituse test, lootusetuse test, krooniline kerge stress) ning ka tsirkadiaanse rütmi desüncronisatsiooni ning stressi ja ärevusega seotud mudelites.

Inimesel omab agomelatiin positiivseid faasi nihutamise omadusi; see indutseerib une faasi edenemist, kehatemperatuuri alanemist ja melatoniini eritumise algamist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Agomelatiini ohutust ja efektiivsust depressiooni episoodide korral on uuritud kliinilises programmis 7900 patsiendiga, kes said ravi agomelatiiniga.

Agomelatiini lühiajalise efektiivsuse uurimiseks depressiooni korral täiskasvanutel on teostatud kümme platseebokontrolliga fikseeritud annusega ja/või annuse suurendamisega uuringut. Ravi lõppedes (6 või 8 nädala jooksul) leiti agomelatiini 25...50 mg annuse puhul oluline efektiivsus kuues lühiajalises topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus kümnest. Esmaseks tulemusnäitajaks oli HAMD-17 skoori muutus algväärtusest. Agomelatiin ei erinenud platseebost kahes uuringus, kus aktiivsed kontrollravimid paroksetiin või fluoksetiin näitasid testi tundlikkust. Agomelatiini ei

võrreldud otseselt paroksetiini ja fluoksetiiniga, kuna need võrdlusravimid lisati uuringusse testi tundlikkuse tagamiseks. Kahe teise uuringu põhjal ei olnud võimalik järeldusi teha, sest aktiivsed kontrollid, paroksetiin või fluoksetiin, ei erinenud platseebost. Kuid nendes uuringutes ei olnud lubatud suurendada ei agomelatiini, paroksetiini ega fluoksetiini annust, isegi kui ravivastus ei olnud adekvaatne.

Efektiivsus tehti kindlaks raskema depressiooniga (HAM-D algväärtus ≥ 25) patsientidel kõikides positiivsetes platseebokontrolliga uuringutes.

Ravile allumise määrad olid statistiliselt oluliselt kõrgemad agomelatiini puhul võrreldes platseeboga.

Kuues efektiivsuse uuringus seitsmest on depressiooniga täiskasvanud patsientide heterogeenses populatsioonis täheldatud paremust (2 uuringus) või mitte-halvemust (4 uuringus) võrreldes SSRI/SNRI-dega (sertraliin, esetsitalopraam, fluoksetiin, venlafaksiin või duloksetiin). Antidepressiivset toimet hinnati HAMD-17 skoori alusel, mis oli kas esmane või teisene tulemusnäitaja.

Antidepressiivse efektiivsuse püsimit demonstreeriti retsidiivi preventsiiooni uuringus. Patsiendid, kes reageerisid avatud 8/10-nädalase akuutse faasi uuringus ravile agomelatiini 25...50 mg annusega üks kord ööpäevas, randomiseeriti edasiseks 6 kuuks saama kas 25...50 mg agomelatiini üks kord ööpäevas või platseebot. Agomelatiin 25...50 mg üks kord ööpäevas oli statistiliselt oluliselt efektiivsem võrreldes platseeboga ($p=0,0001$) esmase tulemusnäitajana (depressiooni retsidiivi preventsiioon, mõõdetuna ajana retsidiivi tekkeni). Retsidiivi esinemused 6-kuulise topeltpimeda jälgimisperioodi ajal oli vastavalt 22% agomelatiini ja 47% platseebo rühmas.

Agomelatiin ei mõjuta päevast erksust ja mälu tervetel vabatahtlikel. Depressiooniga patsientidel pikendas 25 mg agomelatiin aeglase faasi und, kuid ei mõjutanud REM (*Rapid Eye Movement*)-une hulka ega REM latentsust. Agomelatiini annus 25 mg lühendas ka aega uinumiseni ja minimaalse südame löögisageduseni. Esimesest ravinädalast alates paranesid uinumine ja une kvaliteet oluliselt, suurendamata patsientide enesehinnangu järgi päevast uimasust.

Spetsiifilises seksuaalfunktsiooni häireid võrdlevas uuringus, kus osalesid remissioonis olevad depressiooniga patsiendid, leiti agomelatiini puhul (statistiliselt mitteoluline) vähemoluline seksuaalfunktsiooni häire kui venlafaksiinil (*Sex Effects Scale* (SEAFX)); selle skoori abil hinnati sugutungitugevnemist ja orgasmide hulka. *Arizona Sexual Experience Scale* (ASEX) mõõdikut kasutavate uuringute metaanalüüs on näidanud, et agomelatiin ei olnud seotud seksuaalfunktsiooni häirega. Tervetel vabatahtlikel säilis agomelatiini kasutamisel seksuaalfunktsioon paroksetiiniga samaväärsel tasemel.

Agomelatiin ei omanud kliinilistes uuringutes toimet südame löögisagedusele ja vererõhule.

Ärajätusümptomite hindamiseks tehtud uuringus remissioonis olevatel depressiooniga patsientidel, kus kasutati DESS (*Discontinuation Emergent Signs and Symptoms*) küsimustikku, ei põhjustanud agomelatiini järsk lõpetamine ärajätusündroomi.

Agomelatiinil puudub väärkasutamise potentsiaal, nagu mõõdetud tervete vabatahtlike uuringutes, kasutades spetsiifilisi visuaalseid analoogskaalasid või ARCI (*Addiction Research Center Inventory*) 49 küsimustikku.

8-nädalane platseebokontrolliga uuring, mille käigus manustati eakatele depressioonis patsientidele (≥ 65 -aastased, $N=222$, kellest 151 said agomelatiini) 25...50 mg agomelatiini ööpäevas, näitas 2,67-punktilist statistiliselt olulist erinevust HAM-D skaala kogusummas, mis oli ka esmane tulemusnäitaja. Ravivastuse määra analüüs näitas agomelatiini paremust. Paranemist ei täheldatud väga eakatel patsientidel (≥ 75 -aastased, $N= 69$, kellest 48 said agomelatiini). Agomelatiini taluvus eakatel patsientidel oli võrreldav noorte täiskasvanutega.

Depressiooniga patsientidel, kellel paranemine paroksetiiniga (SSRI) või venlafaksiiniga (SNRI) ei olnud piisav, viidi läbi spetsiifiline kontrollitud 3-nädalane uuring. Üleminekul nendelt antidepressantidelt (SSRI või SNRI) agomelatiinile, tekkisid pärast SSRI või SNRI-dega ravi

lõpetamist ärajätusümptomid olenemata sellest, kas eelnev ravi lõpetati järsku või järk-järgult. Neid ärajätusümptomeid võidakse segamini ajada agomelatiinil varajase toime puudumisega. Patsientide hulk, kellel esines vähemalt üks ärajätusümptom ühe nädala jooksul pärast SSRI/SNRI-ravi lõpetamist, oli protsentuaalselt väiksem rühmas, kus ravi katkestati pikema aja jooksul (eelneva SSRI/SNRI-ravi järkjärguline lõpetamine 2 nädala jooksul) võrreldes rühmadega, kus ravi lõpetati kiiremini (eelneva SSRI/SNRI-ravi järkjärguline lõpetamine 1 nädala jooksul) või järsku (ravi järsk lõpetamine): vastavalt 56,1%, 62,6 % ja 79,8%.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada agomelatiiniga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta depressiooni näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja biosaadavus

Agomelatiin imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti ja ulatuslikult ($\geq 80\%$). Absoluutne biosaadavus on vähene ($< 5\%$ suukaudse terapeutilise annuse korral) ja indiviididevaheline erinevus on märkimisväärne. Biosaadavus on naistel meestega võrreldes suurem. Biosaadavus tõuseb suukaudsete kontratseptiivide kasutamisel ja väheneb suitsetamisel. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas saavutatakse 1 kuni 2 tunni jooksul.

Terapeutilises annusevahemikus on agomelatiini süsteemne ekspositsioon annusega proportsionaalne. Suuremate annuste puhul tekib esmase passaaži küllastumise efekt.

Toit (tavaline või suure rasvasisaldusega) ei mõjuta biosaadavust või imendumise kiirust. Rasvarikas toit suurendab varieeruvust.

Jaotumine

Jaotusruumala püsikontsentratsiooni tingimustes on ligikaudu 35 l ja seondumine plasmavalkudega 95%, sõltumata kontsentratsioonist. Seda ei mõjuta vanus ega neerukahjustus, kuid vaba fraktsioon kahekordistub maksakahjustusega patsientidel.

Biotransformatsioon

Pärast suukaudset manustamist metaboliseeritakse agomelatiin kiiresti peamiselt hepaatilise CYP1A2 poolt; vähesel määral on haaratud ka CYP2C9 ja CYP2C19 isoensüümid.

Peamised metaboliidid – hüdroksüülitud ja demetüülitud agomelatiin – ei ole aktiivsed, need konjugeeritakse kiiresti ja eritatakse uriiniga.

Eritumine

Eritumine on kiire, keskmine plasma poolväärtusaeg on 1 kuni 2 tunni vahel ja kliirens on suur (ligikaudu 1100 ml/min) ja sisuliselt metaboolne.

Eritumine toimub peamiselt uriiniga (80%) metaboliitidena, muutumatu komponendi osakaal uriinis on mitteoluline.

Kineetika ei muutu korduval manustamisel.

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole farmakokineetiliste parameetrite olulist muutust täheldatud ($n=8$, ühekordne 25 mg annus), kuid ettevaatus on vajalik mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidel, sest nende patsientide kohta on olemas ainult piiratud kliinilised andmed (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Spetsiifilises tsirroosiliste, kroonilise kerge (Child-Pugh tüüp A) või mõõduka (Child-Pugh tüüp B) maksakahjustusega, patsientide uuringus tõusis agomelatiin 25 mg ekspositsioon oluliselt (vastavalt 70-kordseks ja 140-kordseks), võrrelduna ilma maksapuudulikkuseta patsientidega (korrigeeritud vanuse, kehakaalu ja suitsetamise suhtes) (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Eakad

Eakatel patsientidel (≥ 65 -aastased) läbi viidud farmakokineetilises uuringus täheldati, et 25 mg manustamisel oli 75-aastastel ja vanematel patsientidel keskmine AUC ligikaudu 4 korda kõrgem ja keskmine C_{\max} ligikaudu 13 korda kõrgem võrreldes alla 75-aastaste patsientidega. Patsientide hulk, kellele manustati 50 mg oli järelduste tegemiseks liiga väike. Annuse kohandamine eakatel patsientidel ei ole vajalik.

Etnilised grupid

Rassi mõju kohta agomelatiini farmakokineetikale andmeid ei ole.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Suurte annuste ühekordsel ja korduval manustamisel leiti hiirtel, rottidel ja ahvidel sedatiivseid toimeid.

Närilistel leiti CYP2B märkimisväärne ja CYP1A ning CYP3A mõõdukas induktsioon annusega alates 125 mg/kg ööpäevas, samal ajal kui ahvidel leiti vähene CYP2B ja CYP3A induktsioon annusega 375 mg/kg ööpäevas. Kroonilise toksilisuse uuringus ei leitud närilistel ja ahvidel hepatotoksilisust.

Agomelatiin läbib tiinete rottide platsenta ja liigub lootesse.

Reproduktiivsuse uuringutes rottidel ja küülikutel ei leitud agomelatiini toimeid fertiilsusele, embrüofetaalsele arengule ja pre- ning postnataalsele arengule.

Agomelatiinil ei leitud mutageenset või klastogeenset potentsiaali standardsetes *in vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse koonduringutes.

Kartsinogeensuse uuringutes indutseeris agomelatiin maksatuumorite sageduse tõusu rottidel ja hiirtel vähemalt 110-kordsete terapeutiliste annuste kasutamisel. Maksatuumorid on kõige tõenäolisemalt seotud närilistele spetsiifilise ensüümide induktsiooniga. Healoomuliste rinnanäärme fibroadenoomide sagedus rottidel suurenes kõrge ekspositsiooni korral (60-kordne terapeutiline annus), kuid jäi kontrollrühmadega samale tasemel.

Farmakoloogilise ohutuse uuringud ei näidanud agomelatiini toimeid hERG (*human Ether à-go-go Related Gene*) vooluimpulsile või koera Purkinje rakkude aktsioonipotentsiaalile. Agomelatiinil ei leitud prokonvulsiivseid omadusi hiirtel ja rottidel intraperitoneaalsetes annustes kuni 128 mg/kg.

Agomelatiinil ei täheldatud toimeid noorte loomade käitumisele, nägemis- ja reproduktiivfunktsioonile. Esines kergelt annusest mittesõltuvat kehakaalu langust, mis on seotud farmakoloogiliste omadustega ning vähest toimet reproduktiivsüsteemile, ilma et see oleks kahjustanud paljunemisvõimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum:

Kolloidne ränidioksiid
Mikrokristalliline tselluloos
Mannitool
Povidoon 30
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Krospovidoon
Naatriumstearüülfumaraat
Magneesiumstearaat
Steariinhape

Tableti kate:

Hüpromelloos
Makrogool

Titaandioksiid (E171)
Talk
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA/Alu/PVC/Alu blisterpakend sisaldab 7, 14, 28, 42, 56, 84, 98 või 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

968518

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.09.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Aprill 2020