

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Agomelatine Teva, 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg agomelatiini (agomelatiinuureana).  
INN. *Agomelatinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks tablett sisaldab 55 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Tumekollased ovaalsed kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „25“. Mõõdud: ligikaudu 8,5 mm x 4,5 mm.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Depressiooni ravi täiskasvanutel.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Soovitav annus on 25 mg üks kord ööpäevas, mis võetakse suu kaudu enne magamaminekut. Kui pärast kahe nädala 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 ülemist 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 ülemist piiri (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Annuse suurendamisel tuleb maksafunktsiooni kontrollida sama sagedusega nagu ravi alustamisel.

#### *Ravi kestus*

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

#### *Üleminek SSRI/SNRI antidepressantidelt agomelatiin-ravile*

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

vähendatakse (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 ole tõestatud. Seetõttu ei tohi sellesse vanuserühma kuuluvad patsiendid agomelatiini kasutada (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Annuse kohandamine vanuse järgi ei ole 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 mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidel. Seetõttu tuleb Agomelatine Teva't nendel patsientidel kasutada ettevaatusega.

##### *Maksakahjustus*

Maksakahjustusega patsientidele on Agomelatine Teva vastunäidustatud (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

##### *Lapsed*

Agomelatiini ohutus ja efektiivsus depressiooni raviks 2-aastastel ja vanematel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõik 4.4). Puudub agomelatiini asjakohane kasutus 2-aastastel lastel depressiooni raviks.

#### Manustamisviis

Suukaudne.

Agomelatine Teva 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 kasutamine tugevate CYP1A2 inhibiitoritega (nt fluvoksamiin, tsiprofloksatsiin) (vt lõik 4.5).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Maksafunktsiooni jälgimine

Turuletulekujärgselt on agomelatiiniga ravitud 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 väärtused tavaliselt normaliseeruvad agomelatiin-ravi 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 Agomelatine Teva'ga tohib järgmiste maksakahjustuse riskifaktoritega patsientidele määrata vaid

pärast hoolikat kasu/riski suhte kaalumist:

- rasvumine/ülekaalulisus/mittealkohoolne rasvmaks, diabeet
- kontrollimatu alkoholi tarbimine ja/või rohke alkoholi tarbimine

Sama kehtib patsientide puhul, kes samaaegselt võtavad ravimeid, mis on seotud maksakahjustuse riskiga.

Kõigil patsientidel tuleb teostada analüüsid maksafunktsiooni algväärtuse määramiseks ning ravi ei tohi alustada, kui ALAT ja/või ASAT algväärtused ületavad 3-kordselt normi ülemist piiri (vt lõik 4.3). Ettevaatus on vajalik, kui Agomelatine Teva't manustatakse patsientidele, kellel on ravieelselt suurenenud transaminaaside aktiivsus (üle normi ülemise piiri, kuid madalam või võrdne 3-kordse normi ülemise piiriga).

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- <u>Maksafunktsiooni analüüside sagedus</u></li><li>- Enne ravi alustamist</li><li>- Edaspidi:<ul style="list-style-type: none"><li>- ligikaudu 3 nädala pärast</li><li>- ligikaudu 6 nädala pärast (ägeda faasi lõpus)</li><li>- ligikaudu 12 ja 24 nädala pärast (säilitusfaasi lõpus)</li><li>- edaspidi vastavalt kliinilisele vajadusele</li></ul></li><li>- Annuse suurendamisel tuleb maksafunktsiooni analüüse teostada sama sagedusega nagu ravi alustamisel</li></ul> |
|--|

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

#### Ravi ajal

Ravi Agomelatine Teva'ga 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 selge põhjuseta väsimus)
- seerumi transaminaaside tase ületab 3-kordselt normi ülemist piiri

Pärast ravi lõpetamist Agomelatine Teva'ga tuleb maksafunktsiooni analüüse korrata, kuni transaminaaside tase seerumis normaliseerub.

#### Kasutamine lastel

Agomelatine Teva't 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 platseebogrupid (vt lõik 4.2).

#### Eakad

Agomelatiini toime 75-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole tõestatud, seega ei tohi agomelatiini selles vanusegrupis kasutada (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

#### Kasutamine dementsusega eakatel

Agomelatine Teva't ei tohi kasutada depressiooni raviks dementsusega eakatel patsientidel, sest agomelatiini ohutus ja efektiivsus nendel patsientidel ei ole tõestatud.

#### Bipolaarne häire/mania/hüpomania

Agomelatine Teva't 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

ilmneda esimese paari või enama ravinädala jooksul, tuleb patsiente hoolikalt jälgida kuni paranemiseni. Üldise kliinilise kogemuse põhjal võib suitsiidioht suurenda paranemise varajastes staadiumites.

Patsiendid, kellel on esinenud 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. Nende ilmnemisel tuleb kohe pöörduda arsti poole.

#### Kombinatsioon CYP1A2 inhibiitoritega (vt lõigud 4.3 ja 4.5)

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

#### Laktoositalumatus

Agomelatine Teva sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

### **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 Agomelatine Teva 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).

Rifampitsiin, mis indutseerib kõiki kolme agomelatiini metabolismis osalevat tsütokroomi, 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*. Seega 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 uuringutes ei leitud farmakokineetilisi ja farmakodünaamilisi koostoimeid järgmiste ravimitega, mida sihtpopulatsioonis võidakse kasutada koos agomelatiiniga: bensodiasepiinid, liitium, paroksetiin, flukonasool ja teofülliin.

#### Alkohol

Agomelatine Teva kombinatsioon alkoholiga ei ole soovitatav.

#### Elektrekrampravi (EKR)

Agomelatiini ja EKR samaaegse kasutamise kohta kogemused puuduvad. Loomkatsed ei ole näidanud prokonvulsiivseid omadusi (vt lõik 5.3). Seetõttu peetakse samaaegse EKR ja Agomelatine Teva 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 rasedust). Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, poegimisele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna on soovitatav Agomelatine Teva't raseduse ajal mitte kasutada.

#### Imetamine

Ei ole teada, kas agomelatiin/metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Olemasolevad loomkatsetest kogutud farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed näitavad, 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**

Ravimi toimet autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuritud.

Siiski tuleb patsiente hoiatada võimaliku mõju eest autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele sageli esinevate kõrvaltoimete - pearingluse ja unisuse - tõttu.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes on agomelatiiniga ravitud üle 8000 depressiooniga patsiendi.

Kõrvaltoimed olid tavaliselt kerged või möödukad ja esinesid esimese kahe ravinädala jooksul.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid peavalu, iiveldus ja pearinglus.

Kõrvaltoimed olid tavaliselt mööduvad ega viinud üldjuhul ravi lõpetamiseni.

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Allolevas tabelis on loetletud kõrvaltoimed, mida täheldati platseebokontrollitud ja aktiivse kontrolliga kliinilistes uuringutes.

Allpool on kõrvaltoimed esitatud 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.

Organsüsteemide 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*
		Mania/hüpomania* Need sümptomid võivad tuleneda ka kaasuvast haigusest (vt lõik 4.4)
	Segasusseisund*	
Harv	Hallutsinatsioonid*	
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Sage	Pearinglus
		Unisus
		Unetus
	Aeg-ajalt	Migreen
		Paresteesia
Rahutute jalgade sündroom*		
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% 25 mg ja 2,6% 50 mg agomelatiini saanud patsientidest vs. 0,5% 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
		Ekseem
		Kihelus*
		Urtikaaria*
	Harv	Erütematoosne lööve Näo turse ja angioödeem*
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Sage	Seljavalu

Neerude ja kuseteede häired	Harv	Uriiniretensioon*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus
Uuringud	Sage	Kehakaalu tõus*
	Aeg-ajalt	Kehakaalu langus*

\* Esinemissagedust hinnati kliiniliste uuringute käigus saadud spontaansete kõrvaltoimete teadete alusel.

(1) Mõnedel erandjuhtudel teatati letaalsest lõppesest või maksasiirdamisest hepaatiliste riskifaktoritega patsientidel.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Agomelatiini üleannustamise kohta on olemas 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 raviuasutuses.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

### Toimemehhanism

Agomelatiin on melatonergiline agonist (MT<sub>1</sub> ja MT<sub>2</sub> retseptorid) ja 5-HT<sub>2C</sub> antagonist. Seonduvuse uuringud on näidanud, et agomelatiin ei mõjuta monoamiinide tagasihaaret ega oma afiinsust alfa-, beetaadrenergiliste, histaminergiliste, kolinergiliste, dopaminergiliste ja bensodiasepiini retseptorite suhtes.

Agomelatiin resünkroniseerib ööpäevast rütmi häirunud tsirkadiaanrütmi häirete loomudelisel. Agomelatiin suurendab noradrenaliini ja dopamiini vabanemist eeskätt frontaalses korteksis ja ei mõjuta ekstratsellulaarse serotoniini taset.

### Farmakodünaamilised toimed

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

Inimesel omab agomelatiin positiivset faasi nihutamise omadust; see indutseerib une faasi edenemist, kehatemperatuuri alanemist ja melatoniini eritumise algust.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

Agomelatiini lühiaegse efektiivsuse uurimiseks depressiooni korral täiskasvanutel on teostatud kümme platseebokontrolliga fikseeritud annusega ja/või annuse suurendamisega uuringut. Ravi lõppedes (6...8 nädala jooksul) leiti agomelatiini 25...50 mg annuse puhul oluline efektiivsus kuues lühiaegses 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 kontrollravimid (paroksetiin või fluoksetiin) ei erinenud platseebost, kuid nendes uuringutes ei olnud lubatud suurendada agomelatiini, paroksetiini ega fluoksetiini annust, isegi kui ravivastus ei olnud adekvaatne.

Efektiivsus tehti kindlaks raskema depressiooniga (HAM-D algväärtus  $\geq 25$ ) 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 toime püsivust 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 olid vastavalt 22% agomelatiini ja 47% platseebo rühmas.

Agomelatiin ei mõjuta päevast erksust ja mälu tervetel vabatahtlikel. Depressiooniga patsientidel pikendab 25 mg agomelatiin aeglase faasi und, kuid ei mõjuta 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 depressiooniga patsiendid, leiti agomelatiini puhul (statistiliselt mitteoluline) vähemoluline seksuaalfunktsiooni häire võrreldes venlafaksiiniga *Sex Effects Scale* (SEXFX) skaala järgi: selle abil hinnati sugutungi tugevnemist ja orgasmide hulka agomelatiini kasutamise ajal. *Arizona Sexual Experience Scale* (ASEX) mõõdikut kasutavate uuringute metaanalüüs näitas, et agomelatiin ei olnud seotud seksuaalfunktsiooni häirega. Tervetel vabatahtlikel säilis seksuaalfunktsioon agomelatiini kasutamisel paroksetiiniga samaväärsel tasemel.

Agomelatiin ei mõjutanud kliinilistes uuringutes südame löögisagedust ja vererõhku.

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 visuaalanaloogskaalasid või ARCI (*Addiction Research Center Inventory*) 49 küsimustikku. 8-nädalane platseebokontrolliga uuring, milles manustati eakatele depressiooniga patsientidele ( $\geq 65$ -aastased,  $N=222$ , kellest 151 said agomelatiini) 25...50 mg agomelatiini päevas, näitas 2,67-punktilist statistiliselt olulist erinevust HAM-D skaala koguskooris, mis oli esmaseks tulemusnäitajaks. Ravivastuse määra analüüs näitas agomelatiini paremust. Paranemist ei täheldatud väga eakatel patsientidel ( $\geq 75$ -aastased,  $N= 69$ , kellest 48 said agomelatiini). Agomelatiini talutavus



eakatel patsientidel oli võrreldav noorte täiskasvanutega.

Depressiooniga patsientidel, kelle 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 sellega, et agomelatiinil ei ole varajast toimet.

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 järk-järguline lõpetamine 2 nädala jooksul) võrreldes rühmadega, kus ravi lõpetati kiiremini (eelneva SSRI/SNRI-ravi järk-järguline lõpetamine 1 nädala jooksul) või järsku (ravi järsk lõpetamine): vastavalt 56,1%, 62,6% ja 79,8%.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada agomelatiini sisaldavate ravimitega 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 biosaadavust

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 saabub 1 kuni 2 tunni jooksul.

Terapeutilises annusvahemikus 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

Püsi kontsentratsiooni tingimustes on jaotusruumala 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 metaboliseerub agomelatiin kiiresti peamiselt hepaatilise CYP1A2 vahendusel; 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 vahemikus 1 kuni 2 tundi; 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 ravimi 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 maksatsirroosiga patsientide uuringus tõusis 25 mg agomelatiini ekspositsioon oluliselt kroonilise kerge (Child-Pugh tüüp A) või mõõduka (Child-Pugh tüüp B) maksakahjustuse korral (vastavalt 70 korda ja 140 korda), võrreldes ilma maksapuudulikkuseta (vanuse, kehakaalu ja suitsetamise järgi) sobitatud vabatahtlikega (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

#### Eakad

Eakatel patsientidel ( $\geq 65$ -aastased) läbiviidud farmakokineetilises uuringus täheldati, et 25 mg annuse manustamisel 75-aastastele ja vanematele patsientidele oli 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

Puuduvad andmed rassi mõju kohta agomelatiini farmakokineetikale.

### **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 ööpäevase annusega 125 mg/kg, samal ajal kui ahvidel leiti vähene CYP2B ja CYP3A induktsioon ööpäevase annusega 375 mg/kg. Kroonilise toksilisuse uuringus ei esinenud närilistel ja ahvidel hepatotoksilisust.

Agomelatiin läbib tiinete rottide platsenta ja liigub lootesse.

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

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

Kartsinogeensuse uuringutes indutseeris agomelatiin maksatuumorite esinemissageduse 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 kontrollrühmaga samasse vahemikku.

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 kergest 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*

Laktoosmonohüdraat

Kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat

Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)

Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Magneesiumstearaat

*Tableti kate*

Laktoosmonohüdraat  
Hüpromelloos  
Kollane raudoksiid (E172)  
Makrogool 4000  
Titaandioksiid (E171)

**6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

**6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

**6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

**6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

OPA/alumiinium/PE + kuivatusaine kaltsiumoksiid//alumiinium/PE blister sisaldab 14, 28, 56, 84, 91 või 98 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
Haarlem 2031GA  
Holland

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

966818

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.07.2018

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

juuli 2018