

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lamegom 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab agomelatiin-sidrunhapet, mis vastab 25 mg agomelatiinile.

INN. *Agomelatinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Kollased, piklikud, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid pikkusega 9,0 mm ja laiusega 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 võetuna suu kaudu enne magamaminekut.

Kui pärast kahe nädalast ravi ei ole sümptomid leevendunud, võib annust suurendada 50 mg-ni üks kord ööpäevas, st kaks 25 mg tabletti võetuna samaaegselt enne magamaminekut.

Annuse suurendamise otsus peab olema tasakaalus transaminaaside aktiivsuse tõusu suurenenud riskiga. Annuse suurendamine 50 mg-ni peab iga kord põhinema individuaalse patsiendi kasu/riski suhtel ja arvestama rangelt maksafunktsiooni analüüsi jälgimise nõuet.

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

Ravi ajal tuleb transaminaaside aktiivsust jälgida regulaarselt 3 nädala, 6 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 kolmekordselt normi ülemise piiri (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Annuse suurendamisel tuleb maksafunktsiooni kontrollida sama sagedusega, mis ravi alustamisel.

Ravi kestus

Depressiooniga patsiendid peavad saama ravi vähemalt 6 kuud, et tagada sümptomite täielik taandumine.

Üleminek SSRI/SNRI antidepressantidelt agomelatiinravile

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

Selle vältimiseks lugege 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 eakatel (< 75-aastastel) depressiooniga patsientidel on tõestatud. 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). Vanuse tõttu 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 mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidel. Seetõttu tuleb agomelatiini nendel patsientidel kasutada ettevaatusega.

Maksakahjustus

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

Lapsed

Agomelatiini ohutus ja efektiivsus depressiooni raviks lastel alates 2 aasta vanusest ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõik 4.4). Agomelatiini kasutamine depressiooni raviks lastel alates 2 aasta vanusest ei ole asjakohane.

Manustamisviis

Suukaudne.

Lamegom õhukese polümeerikattega tablette võib manustada koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Maksakahjustus (nt tsirroos või aktiivne maksahaigus) või transaminaaside aktiivsus ületab kolmekordselt 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 patsientide jaoks 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; suurenenud seerumi transaminaaside väärtused tavaliselt normaliseeruvad agomelatiinravi katkestamisel.

Enne ravi alustamist on vajalik ettevaatus ning kõiki patsiente, eriti maksakahjustuse riskiga või samaaegselt maksakahjustuse riskiga seotud 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, ja patsientidel, kes samaaegselt võtavad ravimeid, mis on seotud maksakahjustuse riskiga.

Analüüsid maksafunktsiooni algväärtuse määramiseks tuleb teostada kõikidel patsientidel ning ravi ei tohi alustada kui ALAT-i ja/või ASAT-i algväärtused ületavad kolmekordselt normi ülemise piiri (vt lõik 4.3). Ettevaatus on vajalik kui agomelatiini manustatakse patsientidele, kellel on ravieelne transaminaaside suurenenud aktiivsus (suurem normi ülemisest piirist, kuid võrdne või madalam kolmekordsest normi ülemisest piirist).

- 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 kontrollida sama sagedusega, mis ravi alustamisel.

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

Ravi ajal

Agomelatiinravi 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 tase ületab kolmekordselt normi ülemise piiri.

Pärast agomelatiinravi lõpetamist, tuleb maksafunktsiooni analüüse korrata kuni transaminaaside tase seerumis normaliseerub.

Kasutamine lastel

Agomelatiini ei soovitata kasutada depressiooni raviks alla 18-aastastel patsientidel, sest agomelatiini ohutus ja efektiivsus selles vanuserühmas ei ole tõestatud. Kliinilistes uuringutes, kus lapsi ja noorukeid raviti teiste antidepressantidega, teatati suitsiidikäitumisest (suitsiidikatse ja suitsiidimõtted) ja vihameelsusest (peamiselt agressiivsus, vastanduv käitumine ja viha) sagedamini kui platseebogrupis (vt lõik 4.2).

Eakad

Agomelatiini toime 75-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole tõestatud, mistõttu tuleb vältida agomelatiini kasutamist selles vanusegrupis (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Kasutamine dementsusega eakatel

Agomelatiini ei tohi kasutada depressiooni raviks dementsusega eakatel patsientidel, sest agomelatiini ohutus ja efektiivsus nendel patsientidel ei ole kindlaks tehtud.

Bipolaarne häire/mania/hüpomania

Agomelatiini 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 märkimisväärse remissiooni saavutamiseni. Kuna ravi esimeste nädalate jooksul ei pruugi kohe paranemist ilmneda, tuleb patsienti hoolikalt jälgida, kuni tekivad paranemise ilmingud. Üldine kliiniline kogemus näitab, et suitsiidioht võib suurened

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 platseebokontrolliga kliiniliste uuringute metaanalüüs on näidanud, et suitsidaalse käitumise risk on suurem patsientidel vanuses alla 25 aasta.

Patsientide, eriti riskipatsientide raviga peab kaasnema hoolikas jälgimine, eriti ravi algfaasis ning annuste muutmise järgselt. 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.

Ravi kombineerimine CYP1A2 inhibiitoritega (vt lõigud 4.3 ja 4.5)

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

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab 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 koosmanustamine tugevate CYP1A2 inhibiitoritega (nt fluvoksamiin, tsiprofloksatsiin) vastunäidustatud.

Agomelatiini kombineerimisel östrogeenidega (mõõduka toimega CYP1A2 inhibiitorid) suureneb agomelatiini sisaldus seerumis mitu korda. Östrogeenidega kombineeritud ravi saanud 800 patsiendil ei leitud viiteid spetsiifilistele ohutusenäitajatele ning seetõttu tuleb agomelatiini ja mõõduka toimega CYP1A2 inhibiitoreid (nt propranolool, enoksatsiin) määrata ettevaatusega, 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 ei CYP1A2 *in vivo* ega teisi CYP450 *in vitro*. Seetõttu ei mõjuta agomelatiin teiste CYP450 kaudu metaboliseeruvate ravimite ekspositsiooni.

Teised ravimid

I faasi kliinilistes uuringutes ei leitud farmakokineetilisi ja farmakodünaamilisi koostoimeid ravimitega, mida sihtpopulatsioonis võidi kasutada samaaegselt agomelatiiniga: bensodiasepiinid, liitium, paroksetiin, flukonasool ja teofülliin.

Alkohol

Agomelatiini kombinatsioon alkoholiga ei ole soovitatav.

Elekterkrampravi (EKR)

Agomelatiini ja EKR samaaegse kasutamise kogemused puuduvad. Loomkatsed ei ole näidanud

prokonvulsiivseid omadusi (vt lõik 5.3). Seetõttu peetakse samaaegse EKR ja agomelatiini ravi kliinilisi tagajärgi vähetõenäolisteks.

Lapsed

Koostoitmete 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 rasedusjuhtu). Loomkatsetes ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna tuleb agomelatiini kasutamist raseduse ajal eelistatult vältida.

Imetamine

Ei ole teada, kas agomelatiin/metaboliidid erituvad rinnapiima. Saadaolevad loomkatsetes 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 agomelatiinil toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Agomelatiin omab vähest mõju autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Patsiente tuleb hoiatada võimaliku mõju eest autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele sageli esinevate kõrvaltoimete tõttu nagu peeringlus ja unisus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõrvaltoimed olid tavaliselt kerged või mõõdukad ja esinesid esimese kahe ravinädala jooksul. Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid peavalu, iiveldus ja peeringlus. Kõrvaltoimed olid tavaliselt mööduvad ega põhjustanud ravi katkestamist.

Kõrvaltoimete tabel

Allolevas tabelis on loetletud kõrvaltoimed, mida on täheldatud platseebokontrolliga ja aktiivse kontrolliga kliiniliste uuringute käigus.

Kõrvaltoimed on loetletud allpool vastavalt nende esinemissagedusele: 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 (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Sagedusi ei ole korrigeeritud platseebo suhtes.

Organsüsteemi klass	Sagedus	Eelistatud termin
Psühhiaatrilised häired	Sage	Ärevus
		Ebatavalised unenäod*
	Aeg-ajalt	Suitsiidimõtted või käitumine (vt lõik 4.4)
		Agiteeritus ja seotud sümptomid* (näiteks ärrituvus ja rahutus)
		Agressiivsus*
		Hirmuunenäod*

		Mania/hüpomania* Need sümptomid võivad esineda ka kaasuvast haigusest tingituna (vt lõik 4.4).	
		Segasusseisund*	
	Harv	Hallutsinatsioonid*	
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu	
		Sage	Pearinglus
			Unisus
	Aeg-ajalt	Unetus	
		Paresteesia	
		Rahutute jalgade sündroom*	
	Harv	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%-l 25 mg ja 2,6%-l 50 mg agomelatiini saanud patsientidest vs 0,5%-l 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	Ekseem
Hüperhidroos			
Sügelus*			
Urtikaaria*			
Harv		Erütematoosne lööve	
		Näo turse ja angioödeem*	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Sage	Seljavalu
	Aeg-ajalt	Müalgia*	
Neerude ja kuseteede häired	Harv	Kusepeetus*	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus	
Uuringud	Sage	Kehakaalu tõus*	
	Aeg-ajalt	Kehakaalu langus*	

* Sagedus on hinnatud kliiniliste uuringute kõrvaltoimete spontaansete raportite põhjal.

(1) Teatati mõnest erandjuhust, mis hepaatiliste riskifaktoritega patsientide jaoks lõppes 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 epigastralgiast, unisusest, väsimusest, agiteeritusest, ärevusest, pingest, pearinglusest, tsüanoosist või halvast enesetundest.

Inimene, kes võttis sisse 2450 mg agomelatiini, paranes ilma, et oleksid tekkinud kardiovaskulaarsed ja bioloogilised häired.

Ravi

Agomelatiinil ei ole spetsiifilist antidooti. Üleannustamise ravi hõlmab kliiniliste sümptomite ravi ja regulaarset 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 ööpäevase rütmi loomkatsete mudelis. Agomelatiin suurendab noradrenaliini ja dopamiini vabanemist eriti frontaalses korteksis ja ei mõjuta ekstratsellulaarse serotoniini tasemeid.

Farmakodünaamilised toimed

Agomelatiin on näidanud antidepressandile omast toimet depressiooni loomkatsete mudelites (õpitud abituse test, lootusetuse test, krooniline kerge stress) ning ka ööpäevase rütmi desüncronisatsiooni ning stressi ja ärevusega seotud mudelites.

Inimeste puhul on agomelatiinil positiivsed faasi nihutamise omadused. 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 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 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 uuringutesti tundlikkuse tagamiseks. Kahe teise uuringu põhjal ei olnud võimalik järeldusi teha, sest aktiivsed kontrollid, paroksetiin või fluoksetiin, ei erinenud platseebost. Kuid nendes uuringutes ei lubatud suurendada ei agomelatiini, paroksetiini ega

fluoksetiini annust, isegi kui ravivastus ei olnud piisav.

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

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

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

Antidepressiivse efektiivsuse püsimine demonstreeriti retsidiivi ennetuse uuringus. Patsiendid, kes reageerisid avatud 8/10-nädala 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 tulemusnäitaja (depressiooni retsidiivi ennetamine, mõõdetuna ajana tagasilanguse tekkeni) osas. Retsidiivi esinemine 6-kuulise topeltperioodi jälgimisperioodi ajal oli vastavalt 22% agomelatiini ja 47% platseebo rühmas.

Agomelatiin ei mõjuta päevast ärkvelolekut ega mälu tervetel vabatahtlikel. Depressiooniga patsientidel suurendab agomelatiin 25 mg aeglase faasi und, kuid ei mõjuta REM-une (*Rapid Eye Movement*) hulka või REM-i latentsust. Agomelatiini annus 25 mg lühendas ka aega uinumiseni ja minimaalse südame löögisageduse tekkimiseni. Esimesest ravinädalast alates paranesid uinumine ja une kvaliteet oluliselt ilma, et oleks esinenud päevast uimasust patsientide endi poolt hinnatuna.

Spetsiifilises seksuaalfunktsiooni häireid võrdlevas uuringus, kus osalesid remissioonis olevad depressiivsed patsiendid, leiti agomelatiini puhul (statistiliselt mitteoluline) vähem olulist seksuaalfunktsiooni häire kui venlafaksiini puhul, kasutades SEXFX (*Sex Effects Scale*) skoori, mille abil hinnati sugutungitugevnemist ja orgasmide hulka. Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) kasutatavate uuringute metaanalüüs on näidanud, et agomelatiin ei ole seotud seksuaalfunktsiooni häirega. Tervetel vabatahtlikel säilitas agomelatiin seksuaalset funktsiooni paroksetiiniga samal tasemel.

Agomelatiinil ei ole kliinilistes uuringutes avaldanud toimet südame löögisagedusele ega vererõhule.

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

Agomelatiinil ei ole väärkasutamise potentsiaali, nagu mõõdetud tervete vabatahtlike uuringutes, kasutades spetsiifilisi visuaalseid analoogskaalasid või ARCI (*Addiction Research Center Inventory*) 49 kontrollnimikirja. 8-nädalane platseebokontrolliga uuring, mille käigus manustati eakatele depressiooni põdevatele 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 soosis agomelatiini. 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 kolmenädalane uuring. Üleminekul nendelt antidepressantidelt agomelatiinile, tekkisid pärast SSRI või SNRI-dega ravi lõpetamist ärajätusümptomid olenemata sellest, kas eelnev ravi lõpetatakse järsku või järk-järgult. Neid ärajätusümptomeid võidakse segamini ajada sellega, et agomelatiinravi varajane toime on väike.

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 Raviamet on peatanud kohustuse esitada agomelatiiniga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta depressiooni näidustuse korral (teavet 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 plasma kontsentratsioon saavutatakse 1...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. Variaabelsus suureneb suure rasvasisaldusega toiduga.

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

Peale 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...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 selle patsientide rühma 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 ea, kehakaalu ja suitsetamise suhtes) (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Eakad

Eakatel patsientidel (≥ 65 -aastased) läbiviidud 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 järeltuste tegemiseks liiga väike. Annuse kohandamine eakatel patsientidel ei ole vajalik.

Etnilised rühmad

Rassi mõju kohta agomelatiini farmakokineetikale andmed puuduvad.

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 125 mg/kg ööpäevas annusega, samal ajal kui ahvidel leiti vähene CYP2B ja CYP3A induktsioon annusega 375 mg/kg ööpäevas. Korduvannuse toksilisuse uuringus ei leitud närilistel ja ahvidel hepatotoksilisust. Agomelatiin läbib tiinete rottide platsentat ja liigub lootesse.

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

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

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

Kolloidne ränidioksiid
Mikrokristalliline tselluloos
Mannitool
Povidoon 30
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Krospovidoon
Naatriumstearüülfumaraat
Magneesiumstearaat
Steariinhape

Tableti kate:

Hüpromelloos
Makrogool
Titaandioksiid (E171)
Talk
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister (OPA/Alu/PVC/Alu)

Pakendi suurused: 28, 30, 56, 84, 98 tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

970618

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.09.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Aprill 2021