

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Valdoxan 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg agomelatiini.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 61,8 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Oranžikas-kollakas, piklik, 9,5 mm pikk ja 5,1 mm lai õhukese polümeerikattega tablett.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Valdoxan on näidustatud depressiooni raviks täiskasvanutel.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Soovitav annus on 25 mg üks kord päevas, mida võetakse suu kaudu enne magamaminekut.

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

Annuse suurendamise otsus peab olema tasakaalus transaminaaside aktiivsuse tõusu suurenenud riskiga. Iga annuse tõstmine 50 mg-le peab põhinema individuaalse patsiendi kasu/riski suhtel ja järgima rangelt maksafunktsiooni analüüside teostamise 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, mis ravi alustamisel.

#### *Ravi kestus*

Depressiooniga patsientide ravi tuleb jätkata vähemalt 6 kuud, et tagada sümptomite täielik leevendumine.

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

Pärast SSRI/SNRI antidepressantidega ravi lõpetamist võivad patsientidel tekkida ärajätusümptomid. Et seda vältida, võtke arvesse vastava SSRI/SNRI kehtivat ravimi omaduste kokkuvõtet, 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/päevas) 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 kliinilised andmed agomelatiini kasutamise kohta mõõduka kuni raske neerukahjustusega depressiivsetel haigetel piiratud. Seetõttu tuleb agomelatiini nendel patsientidel kasutada ettevaatusega.

#### *Maksakahjustus*

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

#### *Lapsed*

##### *Lapsed alates sünnist kuni 7 aasta vanuseni*

Agomelatiini kasutamine depressiooni raviks lastel alates sünnist kuni 7 aasta vanuseni ei ole asjakohane. Andmed puuduvad.

##### *7...17-aastased lapsed ja noorukid*

Agomelatiini ohutus ja efektiivsus depressiooni raviks 7...17-aastastel lastel ja noorukitel ei ole veel tõestatud. Saadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.4, 4.8 ja 5.1, kuid annustamissoovitusi ei ole võimalik anda.

### Manustamisviis

Suukaudne.

Valdoxani õhukese polümeerikattega tablette võib manustada koos toiduga või ilma.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.

Maksakahjustus (nt tsirroos või aktiivne maksahaigus) või transaminaaside aktiivsus ületab 3-kordselt 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

Turuletulekujärgsete uuringute käigus on agomelatiin-ravi 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 ilmneseid esimeste kuude jooksul pärast ravi alustamist. Valdavalt on tegu hepatotsellulaarse kahjustusega; seerumi transaminaaside suurenenud väärtused tavaliselt normaliseeruvad agomelatiiniga ravi 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 Valdoxaniga tohib järgmiste maksakahjustuse riskifaktoritega patsientidele määrata vaid pärast hoolikat kasu/riski suhte kaalumist:

- rasvumine/ülekaalulisus/mittealkohoolne rasvmaks, diabeet,
- kontrollimatu alkoholi tarbimine/liigne alkoholi tarbimine.

Analüüsid maksafunktsiooni algväärtuse määramiseks tuleb teostada kõikidel patsientidel ning ravi ei tohi alustada kui ALAT'i ja/või ASAT'i algväärtused ületavad 3-kordselt normi ülemise piiri (vt lõik 4.3).

Ettevaatus on vajalik kui Valdoxani manustatakse patsientidele, kellel on ravieelne transaminaaside suurenenud aktiivsus (suurem normi ülemisest piirist, kuid võrdne või madalam 3-kordselt 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 analüüse teostada sama sagedusega nagu ravi alustamisel.

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

### *Ravi ajal*

Valdoxan-ravi tuleb katkestada otsekohe 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 3-kordselt normi ülemise piiri.

Pärast Valdoxan-ravi lõpetamist, tuleb maksafunktsiooni analüüse korrata kuni transaminaaside tase seerumis normaliseerub.

### Lapsed

Valdoxani ei soovitata kasutada alla 18-aastaste patsientide depressiooni ravis, sest agomelatiini ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud. Kliinilistes uuringutes, kus lapsi ja noorukeid raviti teiste antidepressantidega, teatati suitsidaalsest käitumisest (suitsiidkatse ja suitsidaalsed mõtted) ja vihameelsusest (peamiselt agressiivsus, vastanduv käitumine ja viha) sagedamini kui platseebogrupis. Agomelatiiniga seotud suitsiidijuhtusid esines liiga vähe, selleks et agomelatiini ja platseebo võrdlemine omaks olulist tähendust. 25 mg agomelatiiniga läbiviidud kliiniliste uuringute koondandmed näitasid, et suitsiidijuhtude esinemissagedus oli noorukite hulgas kõrgem (3,1%) võrreldes täiskasvanutega (1,2%), vt lõik „Suitsiid/suitsiidmõtted“ allpool.

Kliiniliste uuringute koondandmete põhjal teatati hepaatilistest kõrvaltoimetest rohkem noorukitel (6,3%) võrreldes täiskasvanutega (1,7%).

Pikaajalised ohutusandmed on piiratud. See hõlmab pikaajalist kogemust kasvule, puberteedi arengule (vt lõik 5.1) ja kognitiivsele funktsioonile.

### Eakad

Agomelatiini toime 75-aastastel ja vanematel patsientidel ei leidnud kinnitust, mistõttu peaksid patsiendid selles vanusegrupis agomelatiini kasutamist vältima (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

### Kasutamine dementsusega eakatel inimestel

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

## Bipolaarne häire/maania/hüpomaania

Valdoxani tuleb kasutada ettevaatusega bipolaarse häire, maania või hüpomaania anamneesiga patsientidel ning ravi tuleb katkestada, kui patsiendil tekkivad maania sümptomid (vt lõik 4.8).

### Suitsiid/suitsiidmõtted

Depressioon on seotud suitsiidimõtete, enesevigastamise ja suitsiidi (suitsidaalsete ilmingute) suurenenud ohuga. See risk püsib kuni haiguse remissiooni saabumiseni. Et paranemist ei pruugi ilmnedes 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 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 platseebo-kontrollitud kliiniliste uuringute meta-analüüs on näidanud, et suitsidaalse käitumise risk on suurem alla 25-aasta vanustel patsientidel.

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

### Ravi koos CYP1A2 inhibiitoritega (vt lõigud 4.3 ja 4.5)

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

### Laktoositalumatus

Valdoxan sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

### Naatriumisaldus

Valdoxan sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühe tableti kohta, see tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Agomelatiini mõjutavad võimalikud koostoimed

Agomelatiin metaboliseerub peamiselt (90%) tsütokroom P450 1A2 (CYP1A2) ja (10%) CYP2C9/19 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 Valdoxani koosmanustamine tugevate CYP1A2 inhibiitoritega (nt fluvoksamiin, tsiprofloksatsiin) vastunäidustatud.

Agomelatiini kombineerimisel östrogeenidega (keskmise toimega CYP1A2 inhibiitorid) suureneb agomelatiini sisaldus seerumis mitu korda. Östrogeenidega kombineeritud ravi saanud 800 patsiendil ei saadud viiteid spetsiifilistele ohutusnähtajatele ning seetõttu tuleb agomelatiini ja keskmise 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 ( $\geq 15$  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 uuringus ei leitud farmakokineetilisi ja farmakodünaamilisi koostoimeid ravimitega, mida sihtmärk-populatsioonis võidi kasutada koos Valdoxaniga: bensodiasepiinid, liitium, paroksetiin, flukonasool ja teofülliin.

#### Alkohol

Agomelatiini kombinatsioon alkoholiga ei ole soovitatav.

#### Elektrokonvulsioonravi (EKR)

Agomelatiini ja EKR samaaegse kasutamise korral kogemused puuduvad. Loomkatsed ei ole näidanud prokonvulsioone omadusi (vt lõik 5.3). Seetõttu peetakse samaaegselt agomelatiiniga ravi ajal teostatud EKR-i 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 juhud). Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna tuleb Valdoxani 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 Valdoxaniga.

#### Fertiilsus

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

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Agomelatiinil on vähene toime autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele. Patsiente tuleb hoiatada võimaliku mõju eest autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele, arvestades, et peeringlus ja unisus on sageli esinevateks kõrvaltoimeteks.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofili kokkuvõte

Kõrvaltoimed olid tavaliselt kerged või mõõdukad ja esinesid esimese kahe ravinädala jooksul. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid peavalu, iiveldus ja peeringlus. Kõrvaltoimed olid tavaliselt mööduvad ega viinud ravi lõpetamiseni.

#### Kõrvaltoimete tabel

Allolevas tabelis on loetletud kõrvaltoimed, mida on täheldatud täiskasvanutel läbiviidud platseebo-kontrollitud ja aktiivse kontrolliga kliiniliste uuringute käigus. Kõrvaltoimed on esitatud allpool vastavalt sagedustele: 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). Sagedusi ei ole korrigeeritud platseebo suhtes.

Organsüsteemide klass	Sagedus	Eelistatud termin
Psühhiaatrilised häired	Sage	Ärevus
		Ebatavalised unenäod*
	Aeg-ajalt	Suitsidaalsed mõtted või käitumine (vt lõik 4.4).
		Agiteeritus ja seotud sümptomid* (nagu 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
		Unetus
	Aeg-ajalt	Migreen
		Paresteesia
		Rahutute jalgade sündroom*
Harv	Akatiisia*	
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Ähmane 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
	Harv	Hepatiit
		Suurenenud alkaalne fosfataas* ( $> 3$ korda üle normi ülemise piiri)
		Maksapuudulikkus*(1)
		Ikterus*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Hüperhidroos
		Ekseem
		Sügelus*
		Urtikaaria*
	Harv	Erütematoosne lööve
		Näo turse ja angioödeem*

Lihaste, skeleti ja sidekoe kahjustused	Sage	Seljavalu
	Aeg-ajalt	Müalgia*
Neerude ja kuseteede häired	Harv	Uriinirensioon*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus
Uuringud	Sage	Kehakaalutõus*
	Aeg-ajalt	Kehakaalulangus*

\*Sagedust hinnatud kliiniliste uuringute käigus saadud spontaansete kõrvaltoimete raportite alusel.

(1) Mõnedel erandjuhtudel lõppes see hepatiliste riskifaktoritega patsientidel fataalselt või maksasiirdamisega

## Lapsed

Topeltpimedas, aktiivse kontrolliga (fluoksetiin) ja platseebokontrolliga kliinilises uuringus raviti agomelatiiniga mõõdukalt või rasket depressiooni kokku 80 lapsel vanuses 7...12-aastat ning 319 patsiendil vanusevahemikus 12...17-aastat.

Üldiselt oli olulises uuringus (topeltpime kontrollitud osa) 25 mg agomelatiini ohutusprofiil noorukitel sama, mis täiskasvanutel, välja arvatud iiveldus, mida ilmnes noorukitel rohkem (13,3%) kui täiskasvanutel (6,3%).

Agomelatiiniga läbiviidud kliiniliste uuringute koondandmed näitasid, et kõrvaltoimete, samuti raskete kõrvaltoimete (kõikidest põhjustest tulenevalt) esinemissagedus oli noorukite hulgas kõrgem (vastavalt 67,2% vs 60,4% ja 10,4% vs. 3,5% patsientidest, kellel teatati vähemalt ühest kõrvaltoimest).

Hepatilistest kõrvaltoimetest teatati 6,3%-l noorukitest, mis on rohkem kui täiskasvanutel (1,7%).

Suitsiidijuhtude (nt suitsidaalne käitumine, suitsiidimõtted, suitsiidikatsed ja enesevigastamine) esinemissagedus oli kõrgem noorukite hulgas (3,1%, 10 juhust teatati 6-l patsiendil) võrreldes täiskasvanutega (1,2%, 66 juhust teatati 65-l patsiendil) (vt lõik 4.4).

25 mg agomelatiini pikaajalised ohutusandmed on piiratud. See hõlmab pikaajalist kogemust kasvule, puberteedi arengule (vt lõik 5.1) ja kognitiivsele funktsioonile.

## Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) 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 monitoorimist. Soovitav on meditsiiniline jälgimine spetsialiseerunud raviasutuses.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Psühhoanaleptikumid, teised antidepressandid. ATC-kood: NO6AX22



## Toimemehhanism

Agomelatiin on melatonergiline agonist ( $MT_1$  ja  $MT_2$  retseptorid) ja  $5-HT_{2C}$  antagonist. Seonduvuse uuringud on näidanud, et agomelatiin ei mõjuta monoamiinide tagasihaaret ega oma afiinsust  $\alpha$ ,  $\beta$  adrenergiliste, histaminergiliste, kolinergiliste, dopaminergiliste ja bensodiasepiini retseptorite suhtes. Agomelatiin resünkroniseerib ööpäevast rütmi häirunud tsirkadiaanse rütmi loomkatsete mudelis. Agomelatiin suurendab noradrenaliini ja dopamiini vabanemist eriti frontaalses korteksis ja ei mõjuta ekstratsellulaarse serotoniini tasemeid.

## Farmakodünaamilised toimed

Agomelatiinil on leitud antidepressiivseid omadusi depressiooni loomkatsete mudelites (õpitud abituse test, lootusetuse test, krooniline kerge stress) ning ka tsirkadiaanse rütmi desünkronisatsiooni 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 täiskasvanutel

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 platseebo-kontrolliga fikseeritud annusega ja/või annuse suurendamisega uuringut. Ravi lõppedes (6-8 nädala jooksul) leiti agomelatiini 25-50 mg oluline efektiivsus kuues lühiaegses topeltpimedas platseebo-kontrollitud 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 uuringutesi 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 adekvaatne.

Efektiivsus tehti kindlaks raskema depressiooniga (HAM-D algväärtus  $\geq 25$ ) patsientidel kõikides positiivsetes platseebo-kontrollitud 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 mitte-halvemust (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 relapsi preventsiiooni uuringus. Patsiendid, kes reageerisid avatud 8/10-nädala akuutse faasi uuringus agomelatiin 25-50 mg üks kord päevas ravile, randomiseeriti edasiseks 6 kuuks saama kas agomelatiini 25-50 mg üks kord päevas või platseebo gruppi. Agomelatiin 25-50 mg üks kord päevas oli statistiliselt oluliselt efektiivsem võrreldes platseeboga ( $p=0,0001$ ) esmase tulemusnäitaja (depressiooni relapsi preventsiioon, mõõdetuna ajana relapsi tekkeni) osas. Relapsi intsidents 6-kuulise topeltpimedas jälgimisperioodi ajal oli vastavalt 22% agomelatiini ja 47% platseebo rühmas.

Agomelatiin ei mõjuta päevast valvelolekut ja mälu tervetel vabatahtlikel. Depressiivsetel patsientidel suurendab agomelatiin 25 mg aeglase faasi und, kuid ei mõjuta REM (Rapid Eye Movement)-une hulka või REM latentsust. Agomelatiin 25 mg mõjutab ka uinumise ja minimaalse südame löögisageduse tekkimise aega. Esimesest ravinädalast alates paranesis uinumine ja une kvaliteet oluliselt ilma patsientide endi hinnatud päevase saamatuseta.

Spetsiifilises seksuaalfunktsiooni häireid võrdlevas uuringus, kus osalesid remissioonis olevad depressiivsed patsiendid, leiti agomelatiini puhul (statistiliselt mitteoluline) vähem olulisem

seksuaalfunktsiooni häire kui venlafaksiinil (Sex Effects Scale (SEAFX), selle skoori abil hinnati sugutungitugevust ja orgasmide hulka. Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) kasutavate uuringute meta-analüüs on näidanud, et agomelatiin ei ole seotud seksuaalfunktsiooni häirega. Tervetel vabatahtlikel säilitas agomelatiin seksuaalset funktsiooni paroksetiiniga samal tasemel.

Agomelatiin ei ole kliinilistes uuringutes omanud toimet südame löögisagedusele ja vererõhule.

Ärajätunähtude hindamiseks tehtud uuringus remissioonis olevatel depressiooniga patsientidel, kus kasutati DESS (Discontinuation Emergent Signs and Symptoms) küsimustikku, ei indutseerinud agomelatiini äkiline lõpetamine ärajätunähte.

Agomelatiinil ei ole väärkasutamise potentsiaali, 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 depressiooni põdevatele patsientidele ( $\geq 65$ -aastased,  $N=222$ , kellest 151 said agomelatiini) 25 kuni 50 mg agomelatiini päevas, 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 ( $\geq 75$ -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 lõpetatakse järsku või järk-järgult. Neid ärajätusümptomeid võidakse segamini ajada sellega, et agomelatiinil ei ole varajast toimet. Patsientide hulk, kellel esines vähemalt üks ärajätusümpptom 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 % and 79,8%.

### Lapsed

Agomelatiini kahe annuse (10 mg ja 25 mg) ohutust ja efektiivsust mõõduka kuni raske depressiooni korral, kui ravivastus psühholoogilisele ravile puudus, hinnati 12-nädalases, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga, paralleelrühmadega uuringus (vt lõik 4.2). Fluoksetiin (10 mg ööpäevas, vajadusel kohandatud annuseni kuni 20 mg ööpäevas) lisati analüüsi tundlikkuse tagamiseks.

Mõõduka kuni raske depressiooniga (DSM-IV alusel) patsiendid ( $N=400$ ; sealhulgas 80 last vanuses 7...12 aastat ja 320 last vanuses 12...17 aastat) randomiseeriti saama kas 10 mg agomelatiini ( $N=102$ , kellest 81 olid noorukid), 25 mg agomelatiini ( $N=95$ , kellest 76 olid noorukid), platseebot ( $N=103$ , kellest 82 olid noorukid) või fluoksetiini ( $N=100$ , kellest 81 olid noorukid).

Enne uuringusse kaasamist ei ilmnunud nendel patsientidel ravivastust psühhosotsiaalsele ravile. Topeltpimedas perioodi ajal said osalejad psühhosotsiaalset nõustamist üks kord kuus (4., 8. ja 12. nädalal).

Esmane tulemusnäitaja oli kohandatud algväärtuse erinevus 12. nädalaga võrreldes laste depressiooni hinnanguskaala (CDRS-R, *Children's Depression Rating Scale*) üldskoori alusel, kasutades 3- harulist ANCOVA analüüsi. Üldskoor  $\geq 45$  oli uuringusse kaasamise tingimuseks. CDRS-R tehti uuringusse valimise visiidil, uuringusse kaasamisel (nädal 0) ning seejärel igal järgneval visiidil (nt topeltpimedal perioodil: 1. nädalal, 2. nädalal, 4. nädalal, 8. nädalal ja 12. nädalal).

Peamised sekundaarsed tulemusnäitajad olid kliinilise üldmulje skaala (CGI-S, *Clinical Global Impression – Severity of Illness*), kliinilise paranemise skaala (CGI-I, *Clinical Global Impression – Improvement*) ja noorukite depressiooni hinnanguskaala (ADRS, *Adolescent Depression Rating Scale*).

Enamus patsientide üldpopulatsioonist olid naissoost (62,5%), mediaanvanusega 14-aastat (vahemik: 7...17). Enamikel patsientidest oli esinenud nende esimene depressioon (71,5%). Vastavalt DSM-IV-TR kriteeriumile oli see diagnoositud mõõdukana (61,8%) ja raskena (38,3%) ilma psühhootiliste sümptomiteta. Keskmine kestus oli  $143,4 \pm 153,2$  päeva; mediaankestus 96 päeva (varieerub vahemikus 29 kuni 1463 päeva).

Kaasvate haigustena esines ligikaudu 6%-l patsientidest generaliseerunud ärevushäire, 7%-l patsientidest sotsiaalne ärevushäire ja 2%-l patsientidest separatsiooni ärevushäire (lahutuskartus).

Esmases tulemusnäitajas CDRS-R üldskoor väljendatuna muutusena algväärtusest kuni viimase uuringujärgse hindamiseni üldpopulatsioonis, täheldati erinevust 25 mg agomelatiini ja platseebo rühmade vahel 4,22%; 95%CI [0,63; 7,82]. Noorukite alarühmas oli eeldatav 25 mg agomelatiini ja platseebo rühmadevaheline erinevus 5,22; (95%CI [1,03; 9,40]).

Teistes tulemusnäitajates (kliinilise üldmulje skaala, CGI-S, kliinilise paranemise skaala, CGI-I) ei täheldatud olulisi erinevusi ühegi ravirühma vahel. Keskmine erinevus ADRS-skooris 25 mg agomelatiini vs platseeborühma vahel oli 4,07, 95% CI [0,68; 7,46].

Pärast 12-nädalast topeltpimedat perioodi, said patsiendid vabatahtlikult jätkata ravi avatud 21-kuulises pikendatud uuringus agomelatiini annusega 10 mg või 25 mg. See uuringuperiood ei olnud disainitud tagasilanguse ennetamise uuringuna ning kõik patsiendid said agomelatiini paindlikes annustes. Seetõttu on efektiivsuse ja ohutuseandmete kasu pärast 12. nädalat piiratud.

Puberteeti hinnati Tanneri skaala alusel. Kuigi andmed on piiratud, ei viita need agomelatiini mõjule puberteedi arengule Tanneri skaalal.

Täiendavat teavet ohutuse kohta, vt lõigud 4.4 ja 4.8.

Laste vanuserühmas 7...11-aastat, on ohutuse ja efektiivsuse andmed piiratud, kuna patsientide arv oli väga piiratud (80 patsienti) (vt lõik 4.2). Lastel oli keskmise CDRS-R üldskoori absoluutväärtuse muutus lühikese faasi järgselt madalam 25 mg agomelatiinirühmas ( $-17,1 \pm 13,3$ ) kui platseeborühmas ( $-19,0 \pm 18,3$ ).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine ja biosaadavus

Agomelatiin imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti ja suures ulatuses ( $\geq 80\%$ ). 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 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. Variaabelsus suureneb suure rasvasisaldusega toiduga.

### Jaotumine

Jaotusruumala püsikontsentratsiooni tingimustes on umbes 35 l ja seondumine plasma proteiinidega 95%, sõltumata kontsentratsioonist. Seda ei mõjuta iga 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.

### Eliminatsioon

Eliminatsioon on kiire, keskmine plasma poolväärtusaeg on 1 kuni 2 tunni vahel ja kliirens on suur (umbes 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 lõik 4.2, 4.3 ja 4.4).

### Eakad

Eakatel patsientidel ( $\geq 65$ -aastased) läbiviidud farmakokineetilises uuringus täheldati, et 25 mg manustamisel oli 75-aastastel ja vanematel patsientidel keskmine AUC 4 korda kõrgem ja keskmine  $C_{max}$  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.

### Lapsed

Agomelatiini farmakokineetikat uuriti 60-l lapsel ja 166-l noorukil, kes said annuseid vahemikus 1 mg kuni 25 mg. Enamus andmeid saadi sülje kontsentratsiooni määramisel; agomelatiini plasmakontsentratsioon ei ole laste populatsioonis üldjuhul võrreldav. Nagu ka täiskasvanutel, on indiviididevaheline variaablus agomelatiini farmakokineetikas märkimisväärne. Lastelt pärinevad andmed viitavad, et kontsentratsioonid ületavad märkimisväärselt ekspositsiooni, mis saavutatakse täiskasvanutel 25 mg agomelatiini manustamise järgselt.

### 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 125 mg/kg ööpäevas annusega, 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 platsentat 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 uuringutes.

Kartsinogeensuse uuringutes indutseeris agomelatiin maksatumorite sageduse tõusu rottidel ja hiirtel vähemalt 110-kordsete terapeutiliste annuste kasutamisel. Maksatumorid on kõige tõenäolisemalt seotud närilistele spetsiifilise 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 annustes kuni 128 mg/kg ip.

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:

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Povidoon (K30)

Naatriumitärklisglükolaat tüüp A

Steariinhape

Magneesiumstearaat

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Polümeerikate:

Hüpromelloos

Kollane raudoksiid (E172)

Glütserool

Makrogool (6000)

Magneesiumstearaat

Titaandioksiid (E171)

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alumiinium/PVC blister pakendatuna pappkarbis.

Kalenderpakend sisaldab 14, 28, 56, 84 ja 98 õhukese polümeerikattega tabletti.

100 õhukese polümeerikattega tabletti kalenderpakendis haiglas kasutamiseks.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Prantsusmaa

#### **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/499/002  
EU/1/08/499/003  
EU/1/08/499/005  
EU/1/08/499/006  
EU/1/08/499/007  
EU/1/08/499/008

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. veebruar 2009  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12. detsember 2018

#### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**MM/YYYY**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Les Laboratoires Servier Industrie, 905, route de Saran - 45520 Gidy, Prantsusmaa  
Servier (Ireland) Industries Ltd, Gorey Road - Arklow - Co. Wicklow, Iirimaa  
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A., ul. Annopol 6B - 03-236 Warszawa, Poola  
Laboratorios Servier, S.L, Avda. de los Madroños, 33 -28043 Madrid, Hispaania

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.



**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### Välispakend

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Valdoxan 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Agomelatiin

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg agomelatiini.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.  
Vt infolehte täiendava informatsiooni osas.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
84 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 õhukese polümeerikattega tabletti  
100 õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

[EU/1/08/499/002] 14 õhukese polümeerikattega tabletti  
[EU/1/08/499/003] 28 õhukese polümeerikattega tabletti  
[EU/1/08/499/005] 56 õhukese polümeerikattega tabletti  
[EU/1/08/499/006] 84 õhukese polümeerikattega tabletti  
[EU/1/08/499/007] 98 õhukese polümeerikattega tabletti  
[EU/1/08/499/008] 100 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Valdoxan 25 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR- 2D- vöökood**

<Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

<Ei kohaldata.>

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR**

PC: {number} [tootekood]

SN: {number} [seerianumber]

NN: {number} [riiklik hüvitisnumber või mõni teine riiklik ravimit identifitseeriv number]>

<Ei kohaldata.>

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Valdoxan 25 mg tabletid  
Agomelatiin

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Les Laboratoires Servier

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP {MM/YYYY}

**4. PARTII NUMBER**

Lot{number}

**5. MUU**

E  
T  
K  
N  
R  
L  
P

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Valdoxan 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Agomelatiin

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- 

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Valdoxan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Valdoxani kasutamist
3. Kuidas Valdoxani võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Valdoxani säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Valdoxan ja milleks seda kasutatakse

Valdoxan sisaldab toimeainet agomelatiini. See on antidepressantide hulka kuuluv ravim. Teile on määratud Valdoxan depressiooni ravimiseks.

Valdoxani kasutatakse täiskasvanutel.

Depressioon on püsiv meeleolu häire, mis segab igapäevast elu. Depressiooni sümptomid on erinevatel inimestel erinevad, kuid sageli tekivad sügav kurbus, alaväärsustunne, huvi kadumine harrastuste suhtes, unehäired, pidurdatuse tunne, ärevus, kaalumuutused.

Valdoxani eeldatav toime on vähendada ja järk-järgult tagada depressiooni sümptomite kadumine.

#### 2. Mida on vaja teada enne Valdoxani kasutamist

##### Valdoxani ei tohi kasutada

- kui te olete agomelatiini või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- **kui teie maks ei tööta korralikult (maksakahjustus).**
- kui te kasutate fluvoksamiini (teine depressiooni ravis kasutatav ravim) või tsiprofloksatsiini (antibiootikum).

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

On olemas mõningaid põhjuseid, miks Valdoxan teile ei sobi:

- Kui te kasutate maksa mõjutavaid ravimeid. Pidage nõu oma arstiga, mis ravimid need on.
- Kui te olete rasvunud või ülekaaluline, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil on diabeet, pidage nõu oma arstiga.
- Kui enne ravi alustamist on teie maksaensüümide tase kõrge, otsustab teie arst, kas Valdoxan on teie jaoks sobiv ravim.
- Kui teil on bipolaarne häire, on olnud või tekivad maania sümptomid (ebanormaalselt kõrgenenud erutatavus ja meeleolu), pidage enne ravi alustamist või enne ravi jätkamist nõu oma arsti või apteekriga (vt ka lõik 4. „Kõrvaltoimed”);
- Kui teil on dementsus, hindab teie arst individuaalselt, kas teil on sobilik Valdoxani võtta.

Ravi ajal Valdoxaniga:

*Mida teha, et vältida võimalikke tõsiseid maksaprobleeme:*

- **Enne ravi alustamist**, kontrollis teie arst, et teie maks töötab normaalselt. Osadel patsientidel suureneb Valdoxan-ravi ajal maksaensüümide aktiivsus veres. Seetõttu tuleb teostada jälgivaid analüüse järgmistel aegadel:

	enne ravi alustamist või annuse suurendamisel	ligikaudu 3 nädala pärast	ligikaudu 6 nädala pärast	ligikaudu 12 nädala pärast	ligikaudu 24 nädala pärast
Vereanalüüs	✓	✓	✓	✓	✓

Põhinedes nende analüüside hinnangule, otsustab teie arst kas teile määrata või jätkata ravi Valdoxaniga (vt ka alalõiku lõigus 3 “*Kuidas Valdoxani võtta*”).

*Olge tähelepanelik nähtude ja sümptomite suhtes, mis võivad viidata, et teie maks ei tööta korralikult*

- Kui te täheldate järgmisi maksaprobleemidele viitavaid sümptomeid: **ebatavaliselt tume uriin, hele väljaheide, naha/silmavalgete kollasus, valu paremal pool ülakõhus, ebataoline väsimus (eriti kui see on samaaegne teiste loetletud sümptomitega), pidage otsekohe nõu arstiga, kes võib soovitada Valdoxani võtmise katkestada.**

Valdoxani toime 75-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole leidnud kinnitust. Seetõttu ei tohiks Valdoxani nendel patsientidel kasutada.

*Suitsiidmõtted ja depressiooni süvenemine*

Kui te olete depressiivne, võivad teil aegajalt tekkida mõtted enesevigastamisest või enesetapust. Need võivad süveneda antidepressantravi alguses, sest antidepressantide mõju avaldub aeglaselt, tavaliselt kahe nädala jooksul, kuid mõnikord kauem.

Selliseid mõtteid võib esineda sagedamini:

- kui teil on varasemalt esinenud enesetapu või enesevigastamise mõtteid,
- kui te olete noor täiskasvanu. Kliinilistes uuringutes on leitud, et suitsidaalse käitumise risk on suurem noortel täiskasvanutel (alla 25-aastastel), kellel oli psühhiaatrilisi probleeme ning keda raviti antidepressantidega.

Kui teil ilmneb ükskõik millal enesevigastamise või enesetapumõtteid, võtke ühendust oma arstiga või minge kohe haiglasse.

Teile võib abi olla sellest, kui räägite oma perekonnaliikmele või lähedasele sõbrale oma depressioonist ja palute neil lugeda käesolevat infolehte. Te võite paluda neil öelda, kui nende arvates teie depressioon süveneb või nad on mures muutuste pärast teie käitumises.

### **Lapsed ja noorukid**

Valdoxan'i ei tohi kasutada alla 7-aastastel lastel ebapiisava info tõttu. Andmed puuduvad.

Valdoxan'i ei tohi kasutada 7...17-aastastel lastel ja noorukitel, kuna ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud.

### **Muud ravimid ja Valdoxan**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Valdoxani ei tohi kasutada koos teatud ravimitega (vt ka lõigus 2 "Ärge kasutage Valdoxani"): fluvoksamiin (teine depressiooni ravim kasutatav ravim), tsiprofloksatsiin (antibiootikum) võib mõjutada agomelatiini oodatavat annust veres.

Veenduge, et te ütlete oma arstile, kui te võtate mõnda järgnevatest ravimitest: propranolool (beeta-blokaator, mida kasutatakse hüpertensiooni raviks), enoksatsiin (antibiootikum).

Veenduge, et te ütlete oma arstile, kui te suitsetate rohkem kui 15 sigaretti päevas.



### **Valdoxan koos alkoholiga**

Alkoholi tarbimine Valdoxaniga samaaegselt ei ole soovitatav.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Valdoxani kasutamise ajal tuleb rinnaga imetamine lõpetada.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Te võite tunda peeringlust või unisust, mis võivad mõjutada teie võimet juhtida autot ja töötada masinatega. Tehke kindlaks, et teie reaktsioonikiirus on normaalne enne autojuhtimist ja masinatega töötamist.

### **Valdoxan sisaldab laktoosi**

Pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga, kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid.

### **Valdoxan sisaldab naatriumi**

Valdoxan sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühe tableti kohta, see tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas Valdoxani võtta**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav Valdoxani annus on üks tablett (25 mg) enne magamaminekut. Mõningatel juhtudel võib teie arst määrata suurema annuse (50 mg), st kaks tabletti võetuna samaaegselt enne magamaminekut.

### Manustamisviis

Valdoxan on ette nähtud suukaudseks kasutamiseks. Tablett tuleb neelata koos veega. Valdoxani võib võtta nii koos toiduga kui ilma.

### Ravikestus

Tavaliselt hakkab Valdoxan depressiooni sümptomitele toimet avaldama kahe nädala jooksul pärast ravi alustamist.

Depressiooniga patsientide ravi peab olema piisava pikkusega, vähemalt 6 kuud, et tagada sümptomitest vabanemine.

Teie arst võib ravi Valdoxaniga jätkata, kui teie enesetunne paraneb, et vältida depressiooni kordumist.

Kui teil on neeruprobleeme, hindab teie arst individuaalselt, kas Valdoxani kasutamine on teile ohutu.

### *Maksafunktsiooni jälgimine (vt ka lõik 2):*

Arst hindab laborianalüüside abil teie maksa talitlust enne ravi alustamist ning regulaarselt ravi ajal (tavaliselt 3 nädala, 6 nädala, 12 nädala ja 24 nädala järel). Kui arst suurendab teie annust 50 mg-ni, tuleb annuse suurendamisel ning regulaarselt ravi ajal (tavaliselt 3 nädala, 6 nädala, 12 nädala ja 24 nädala järel) teostada laborianalüüsid. Edaspidi tehakse analüüse vastavalt arsti äranägemisele.

Te ei tohi Valdoxani kasutada, kui teie maks ei tööta korralikult.

### *Kuidas minna üle ühelt antidepressandilt (SSRI/SNRI) Valdoxanile?*

Kui teie arst muudab teie depressiooni ravi minnes üle SSRI-lt või SNRI-lt Valdoxanile, nõustab ta teid, kuidas katkestada eelmise ravimi võtmine Valdoxaniga ravi alustamisel.

Mõne nädala jooksul võite te tunda eelmise ravi katkestamisega seotud ärajätu sümptomeid, isegi kui te lõpetate eelmise antidepressandi kasutamist järk-järgult.

Ärajätusümptomid võivad olla: pearinglus, tuimus, unehäired, agiteeritus või ärevus, peavalud, iiveldus, oksendamine ja värisemine. Need toimed on tavaliselt kerged kuni mõõdukad ja kaovad iseenesest mõne päeva jooksul. Kui ravi Valdoxaniga alustatakse samal ajal kui eelmise ravimi annust järk-järgult vähendatakse, ei tohiks ärajätusümptomeid pidada Valdoxani toime puudumiseks ravi varajases staadiumis. Valdoxaniga ravi alustamisel, pidage nõu oma arstiga, et leida parim viis, kuidas eelmise antidepressandi kasutamine lõpetada.

#### **Kui te kasutate Valdoxani rohkem kui ette nähtud**

Kui te kasutate Valdoxani rohkem, kui peaksite, või näiteks laps on ravimit kogemata võtnud, võtke kohe ühendust oma arstiga.

Valdoxani üleannustamise kogemus on vähene, kuid teatatud sümptomite hulka on kuulunud valu ülakõhus, unisus, väsimus, agiteeritus, ärevus, pinge, pearinglus, tsüanoos või halb enesetunne.

#### **Kui te unustate Valdoxani kasutada**

Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata. Võtke järgmine annus tavalisel ajal.

Tablette sisaldavale blisterpakendile trükitud kalender aitab teil meeles pidada, millal te viimase Valdoxani tableti võtsite.

#### **Kui te lõpetate Valdoxani kasutamise**

Ärge lõpetage ravimi võtmist ilma arstiga nõu pidamata, isegi kui te tunnete end paremini.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Enamus kõrvaltoimeid on kerged või mõõdukad. Need tekivad tavaliselt kahe esimese ravinädala jooksul ja on tavaliselt mööduvad.

Kõrvaltoimed sisaldavad:

- Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st): peavalu.
- Sagedased kõrvaltoimed (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st): pearinglus, unisus (somnia), unehäired (insomnia), iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõhuvalu, seljavalu, väsimus, ärevus, ebatavalised unenäod, maksaensüümide sisalduse tõus veres, oksendamine, kaalutõus.
- Aeg-ajalt ilmnevad kõrvaltoimed (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st): migreen, torkimistunne sõrmedes ja varvastes (paresteesia), nägemise hägustumine, rahutute jalgade sündroom (häire, mida iseloomustab kontrollimatu tung liigutada oma jalgu), helin kõrvus, liighigistamine (hüperhidroos), ekseem, sügelus, urtikaaria (nõgestõbi), agiteeritus, ärrituvus, rahutus, agressiivne käitumine, hirmunenäod, mania/hüpomania (vt ka lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”), enesetapumõtted või käitumine, segasus, kaalulangus, lihasvalu.
- Harvad kõrvaltoimed (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st): raske nahakahjustus (erütematoosne lööve), näo turse (paistetud) ja angioödeem (näo, huulte, keele- ja/või kõriturse, mis võib põhjustada hingamis- või neelamisraskusi), hepatiit, naha või silmavalgete kollasus (kollatõbi), maksapuudulikkus\*, hallutsinatsioonid, võimetus püsida paigal (füüsilise ja vaimse väsimuse tõttu), võimetus täielikult tühendada põit.

\* Mõnedel juhtudel on teatatud maksasiirdamisest või surmast.

#### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Valdoxani säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Valdoxan sisaldab

- Toimeaine on agomelatiin. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg agomelatiini.
- Abiained on:
  - laktoosmonohüdraat, maisitärklis, povidoon (K30), naatriumtärklisglükolaat tüüp A, steariinhape, magneesiumstearaat, kolloidne veevaba ränidioksiid, hüpromelloos, glütserool, makrogool (6000), kollane raudoksiid (E172) ja titaandioksiid (E171).

### Kuidas Valdoxan välja näeb ja pakendi sisu

Valdoxan 25 mg on piklikud, oranžikas-kollakad, õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid). Valdoxan 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadavad kalendriga blisterpakendites. Pakend sisaldab 14, 28, 56, 84 või 98 tabletti. 100 õhukese polümeerikattega tabletti sisaldav pakend on mõeldud haiglas kasutamiseks.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa hoidja

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Prantsusmaa

### Tootja

Les Laboratoires Servier Industrie  
905, route de Saran  
45520 Gidy  
Prantsusmaa

Servier (Ireland) Industries Ltd  
Gorey road  
Arklow – Co. Wicklow – Iirimaa

Anpharm Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.  
03-236 Warszawa  
ul. Annopol 6B  
Poola

Laboratorios Servier, S.L.  
Avda. de los Madroños, 33  
28043 Madrid  
Hispaania

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien**  
S.A. Servier Benelux N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

**България**  
Сервие Медикал ЕООД  
Тел.: +359 2 921 57 00

**Česká republika**  
Servier s.r.o.  
Tel: +420 222 118 111

**Danmark**  
Servier Danmark A/S  
Tlf.: +45 36 44 22 60

**Deutschland**  
Servier Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)89 57095 01

**Eesti**  
Servier Laboratories OÜ  
Tel:+ 372 664 5040

**Ελλάδα**  
ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 939 1000

**España**  
Laboratorios Servier S.L.  
Tel: +34 91 748 96 30

**France**  
Les Laboratoires Servier  
Tél: +33 (0)1 55 72 60 00

**Hrvatska**  
Servier Pharma, d. o. o.  
Tel: +385 (0)1 3016 222

**Ireland**  
Servier Laboratories (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 663 8110

**Ísland**  
Servier Laboratories  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**  
Servier Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 669081

**Κύπρος**  
C.A. Papaellinas Ltd.

**Lietuva**  
UAB “SERVIER PHARMA”  
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

**Luxembourg/Luxemburg**  
S.A. Servier Benelux N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

**Magyarország**  
Servier Hungaria Kft.  
Tel.: +36 1 238 7799

**Malta**  
V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Nederland**  
Servier Nederland Farma B.V.  
Tel: +31 (0)71 5246700

**Norge**  
Servier Danmark A/S  
Tlf: +45 36 44 22 60

**Österreich**  
Servier Austria GmbH  
Tel: +43 (1) 524 39 99

**Polska**  
Servier Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 (0) 22 594 90 00

**Portugal**  
Servier Portugal, Lda  
Tel: +351 21 312 20 00

**România**  
Servier Pharma SRL  
Tel: +4 021 528 52 80

**Slovenija**  
Servier Pharma d. o. o.  
Tel: +386 (0)1 563 48 11

**Slovenská republika**  
Servier Slovensko spol. s r.o.  
Tel:+421 (0) 2 5920 41 11

**Suomi/Finland**  
Servier Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 279 80 80

**Sverige**  
Servier Sverige AB

Тηλ: +357 22741741

Tel: +46 (0)8 522 508 00

**Latvija**

SIA Servier Latvia

Tel: +371 67502039

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel

<https://www.ema.europa.eu>