

VALMISTEYHTEENVETO

VALDOXAN

11.9.2017

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valdoxan 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg agomelatiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää 61,84 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Keltaoranssi, pitkänomainen, 9,5 mm pitkä, 5,1 mm leveä kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella merkintänä yhtiön logo sinisellä musteella.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vakavien masennustilojen hoito.

Valdoxan on tarkoitettu aikuisten hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on 25 mg kerran vuorokaudessa suun kautta nukkumaanmenon yhteydessä. Jos kahden viikon hoidon jälkeen ei ole potilaan tilan kohenemistä havaittavissa, annos voidaan suurentaa 50 mg:aan kerran vuorokaudessa eli kahteen 25 mg:n tablettiin yhtenä annoksena nukkumaanmenon yhteydessä.

Annosta nostettaessa on huomioitava kohonneiden transaminaasiarvojen riskin suureneminen. Annoksen suurentaminen 50 mg:aan on aina perustuttava yksittäisen potilaan hyötyjen ja riskien arviointiin ja maksan toimintaa on seurattava huolellisesti.

Kaikille potilaille pitää tehdä ennen hoidon aloittamista maksan toimintakokeet. Hoitoa ei saa aloittaa, jos transaminaasipitoisuus on yli kolminkertainen normaaliin viitearvojen ylärajaan nähden (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Transaminaasipitoisuuksia pitää seurata hoidon aikana määrääjain, noin 3 viikon kuluttua, 6 viikon kuluttua (akuuttivaiheen päätyttyä), noin 3 kuukauden kuluttua ja 6 kuukauden kuluttua (ylläpitovaiheen päätyttyä) ja tämän jälkeen kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4). Hoito pitää lopettaa, jos transaminaasipitoisuus suurenee yli kolminkertaiseksi normaaliin viitearvojen ylärajaan nähden (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Maksan toimintakokeet on tehtävä annoksen suurentamisen yhteydessä jälleen yhtä usein kuin hoitoa aloitettaessa.

Hoidon kesto

Masennusta sairastavaa potilasta on hoidettava riittävän pitkään, vähintään 6 kuukautta, jotta oireiden voidaan varmistaa häviönsä täysin.

Vaihto SSRI/SNRI-masennuslääkkeistä agomelatiinihoitoon

Potilailla saattaa esiintyä serotoniinin/noradrenaliinin takaisinoton estäjien eli SSRI/SNRI-masennuslääkkeiden käytön lopettamisen jälkeen lääkehoidon lopettamiseen liittyviä oireita. Ohjeet hoidon lopettamiseen on tarkistettava käytetyn SSRI/SNRI-lääkkeen valmisteyhteenvedosta tällaisten oireiden välttämiseksi. Agomelatiinihoito voidaan aloittaa jo SSRI/SNRI-hoidon annosta pienennettäessä (ks. kohta 5.1).

Hoidon lopettaminen

Hoitoa lopetettaessa annosta ei tarvitse pienentää vähitellen.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

Agomelatiinin (25–50 mg/vrk) turvallisuus ja teho iäkkäiden masennuspotilaiden (< 75-vuotiaiden) hoidossa on varmistettu. Tehoa \geq 75-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole dokumentoitu. Tähän ikäryhmään kuuluvat potilaat eivät siksi saa käyttää agomelatiinia (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Annosta ei tarvitse iän perusteella muuttaa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden agomelatiiniin liittyvissä farmakokineettisissä muuttujissa ei ole havaittu merkityksellisiä muutoksia. Valdoxan-hoidosta vaikeaa tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla masennuspotilailla on kuitenkin vain vähän kliinistä tietoa. Valdoxanin määräämisessä tälle potilasryhmälle on siksi oltava varovainen.

Maksan vajaatoiminta

Valdoxan on vasta-aiheinen maksan vajaatoimintaa sairastaville (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Pediatriiset potilaat

Valdoxan-valmisteen turvallisuutta ja tehoa vähintään 2 vuoden ikäisten lasten vakavien masennustilojen hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 4.4). Ei ole asianmukaista käyttää Valdoxan-valmistetta vastasyntyneiden – 2 vuoden ikäisten lasten vakavien masennustilojen hoitoon.

Antotapa

Suun kautta.

Valdoxan- kalvopäällysteiset tabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai ilman ruokailua.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Maksan vajaatoiminta (eli kirroosi tai aktiivinen maksasairaus) tai transaminaasiarvot yli kolminkertaiset normaaliin viitearvojen ylärajaan nähden (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Voimakkaiden CYP1A2-estäjien (esim. fluvoksamiinin, siprofloksasiinin) samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksan toiminnan seuraaminen

Valdoxan-hoitoa saaneilla potilailla on havaittu valmisteen markkinoille tulon jälkeen maksavauriotapauksia, mukaan lukien maksan vajaatoimintaa (muutamissa poikkeuksellisissa tapauksissa, joissa potilailla oli maksaan liittyviä riskitekijöitä, potilaan raportoitiin kuolleen tai saaneen maksansiirron), maksan entsyymipitoisuuden kohoamista yli kymmenkertaiseksi normaaliin viitearvojen ylärajaan nähden, hepatiittia ja ikterusta (ks. kohta 4.8). Suurin osa näistä tapauksista ilmaantui ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Maksavaurio on pääasiassa hepatosellulaarista, ja seerumin transaminaasiarvot palautuvat tavallisesti normaaleiksi Valdoxan-hoidon lopettamisen jälkeen.

Hoitoa aloitettaessa pitää aina noudattaa varovaisuutta ja kaikkia potilaita pitää seurata tarkoin koko hoidon ajan, etenkin jos potilaalla on maksavaurion riskitekijöitä tai potilas käyttää samanaikaisesti sellaisia lääkevalmisteita, joihin liittyy maksavaurion vaara.

- *Ennen hoidon aloittamista*

Valdoxan-hoitoa määrättäessä pitää arvioida tarkoin hoidon hyödyt ja riskit, jos potilaalla on maksavaurion riskitekijöitä, esim.

- liikalihavuutta/ylipainoa/alkoholiin liittymätön rasvamaksa, diabetes
- alkoholin käyttöhäiriö tai runsasta alkoholin käyttöä

tai potilas käyttää samanaikaisesti sellaisia lääkevalmisteita, joihin liittyy maksavaurion vaara.

Kaikille potilaille pitää tehdä ennen hoidon aloittamista maksan toimintakokeet eikä hoitoa saa aloittaa, jos potilaan ALAT- ja/tai ASAT-arvot ennen hoitoa ovat yli kolminkertaiset normaalien viitearvojen ylärajaan nähden (ks. kohta 4.3). Valdoxan-hoidossa pitää olla varovainen, jos potilaan transaminaasipitoisuus on ennen hoitoa koholla (> normaalien viitearvojen ylärajan ja ≤ kolminkertaiset normaalien viitearvojen ylärajaan nähden).

- Maksan toimintakokeet tehdään

- ennen hoidon aloittamista

- minkä jälkeen

- noin 3 viikon kuluttua
- noin 6 viikon kuluttua (akuuttivaiheen päätyttyä)
- noin 12 ja 24 viikon kuluttua (ylläpitovaiheen päätyttyä)
- ja tämän jälkeen kliinisen tarpeen mukaan.

- Kun annosta suurennetaan, maksan toimintakokeet pitää tehdä jälleen yhtä usein kuin hoitoa aloitettaessa.

Jos potilaan seerumin transaminaasipitoisuudet kohoavat, hänelle on tehtävä uusi maksan toimintakoe 48 tunnin kuluessa.

- *Hoitojakson aikana*

Valdoxan-hoito pitää lopettaa heti

- jos potilaalle kehittyy mahdollisen maksavaurion oireita tai löydöksiä (kuten tummaa virtsaa, vaaleita ulosteita, ihon tai silmien keltaisuutta, ylävatsan oikean puolen kipua, pitkäkestoista, uudentyypistä ja selittämätöntä väsymystä)
- jos seerumin transaminaasipitoisuus suurenee yli kolminkertaiseksi normaalien viitearvojen ylärajaan nähden.

Maksan toimintakokeita pitää tehdä Valdoxan-hoidon lopettamisen jälkeen niin kauan, kunnes seerumin transaminaasipitoisuus palautuu normaaliksi.

Käyttö pediatriisilla potilailla

Valdoxania ei suositella käytettäväksi masennuksen hoitoon alle 18-vuotiailla, koska Valdoxanin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä. Suisidaalista käyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) sekä vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiota, vastustavaa käyttäytymistä ja vihaa) havaittiin muilla masennuslääkkeillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa useammin lapsilla ja nuorilla kuin lumelääkettä saaneilla lapsilla ja nuorilla (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät potilaat

Agomelatiinin tehoa ≥ 75-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole dokumentoitu, joten agomelatiinia ei saa käyttää tähän ikäryhmään kuuluvien potilaiden hoitoon (ks. myös kohdat 4.2 ja 5.1).

Käyttö iäkkäillä dementiaa sairastavilla potilailla

Valdoxania ei tule käyttää dementiaa sairastavien iäkkäiden potilaiden vakavien masennustilojen hoitoon, koska Valdoxanin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu tällä potilasryhmällä.

Kaksisuuntainen mielialahäiriö/mania/hypomania

Valdoxania on annettava varoen potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt kaksisuuntainen mielialahäiriö, maniaa tai hypomaniaa, ja manian oireiden kehittyessä potilaan lääkitys on keskeytettävä (ks. kohta 4.8).

Itsemurha/itsemurha-ajatukset

Masennukseen liittyy lisääntynyt alttius itsemurha-ajatuksiin, itsensä vahingoittamiseen ja itsemurhiin (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä alttius säilyy kunnes itse taudissa tapahtuu merkittävää paranemista. Koska paranemista ei ehkä tapahdu ensimmäisten viikkojen aikana hoidon aloituksesta, tulee potilaita seurata tarkoin siihen saakka, että paranemista tapahtuu. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään, että itsemurha-alttius kasvaa taudin paranemisen alkuvaiheessa.

Potilaat, joilla on aiemmin ollut itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä, tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, ovat alttiimpia itsemurha-ajatuksille ja -yrityksille, ja heitä tulee tarkkailla erityisesti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloidulla psykiatrisilla aikuispotilailla tehdyistä masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin.

Riskialttiita potilaita tulee seurata tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen. Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) tulee kiinnittää huomiota mahdolliseen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymisen tai -ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

Samanaikainen käyttö CYP1A2-entsyymien estäjien kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5)

Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä Valdoxania samanaikaisesti kohtalaisten CYP1A2-entsyymien estäjien (esim. propranololi, enoksasiini) kanssa, mikä voi johtaa suurentuneeseen agomelatiinialtistukseen.

Laktoosi-intoleranssi

Valdoxan sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Agomelatiiniin vaikuttavat mahdolliset yhteisvaikutukset

Agomelatiini metaboloituu pääasiassa sytokromi P450 1A2 (CYP1A2) -entsyymien (90 %) ja CYP2C9/19-entsyymien (10 %) välityksellä. Lääkeaineet, joilla esiintyy yhteisvaikutuksia näiden isoentsyymien kanssa, voivat pienentää tai suurentaa agomelatiinin biologista hyötyosuutta. Fluvoksamiinin (voimakas CYP1A2-entsyymien ja kohtalainen CYP2C9-entsyymien estäjä) on osoitettu estävän merkittävästi agomelatiinin metaboliaa, mikä johtaa 60-kertaisesti (vaihtelualue 12 - 412) suurentuneeseen agomelatiinialtistukseen.

Valdoxanin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP1A2-entsyymien estäjien (esim. fluvoksamiinin ja siprofloksasiinin) kanssa on siksi vasta-aiheista.

Agomelatiinin ja estrogeenien samanaikainen käyttö (kohtalaisia CYP1A2-entsyymien estäjiä) johti moninkertaisesti suurentuneeseen agomelatiinialtistukseen. Vaikka erityisiä turvallisuuteen liittyviä huomioita ei tehty hoidettaessa 800 samanaikaisesti estrogeenejä käyttävää potilasta, varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa agomelatiinia samanaikaisesti muiden kohtalaisten CYP1A2-entsyymien estäjien (esim. propranololi, enoksasiini) kanssa, kunnes kokemusta kertyy lisää (ks. kohta 4.4).

Rifampisiini, joka on kaikkien kolmen agomelatiinin metaboliaan osallistuvan sytokromin indusoija, saattaa vähentää agomelatiinin hyötyosuutta.

Tupakointi indusoi CYP1A2-entsyymiä ja sen on osoitettu vähentävän agomelatiinin hyötyosuutta, etenkin runsaasti tupakoivilla (≥ 15 savuketta/vrk) (ks. kohta 5.2).

Agomelatiinin mahdollinen vaikutus muihin lääkeaineisiin

Agomelatiini ei indusoi CYP450-isoentsyymejä *in vivo*. Agomelatiini ei estä CYP1A2-entsyymiä *in vivo* eikä muita CYP450-isoentsyymejä *in vitro*. Agomelatiini ei siksi muuta altistusta CYP 450-isoentsyymien välityksellä metaboloituville lääkeaineille.

Plasman proteiineihin voimakkaasti sitoutuvat lääkeaineet

Agomelatiini ei muuta plasman proteiineihin voimakkaasti sitoutuvien lääkeaineiden vapaata pitoisuutta veressä. Näin ei tapahdu myöskään toisin päin.

Muut lääkevalmisteet

Valdoxanilla ei havaittu farmakokineettisiä eikä farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia sen kanssa samanaikaisesti mahdollisesti määrättävien lääkevalmisteiden (bentsodiatsepiinit, litium, paroksetiini, flukonatsoli ja teofylliini) välillä, kun sitä tutkittiin kohdeväestössä vaiheen I kliinisissä tutkimuksissa.

Alkoholi

Valdoxanin ja alkoholin yhteiskäyttöä ei suositella.

ECT (sähköhoito)

Agomelatiinin ja sähköhoidon samanaikaisesta käytöstä ei ole kokemusta. Eläinkokeissa ei ole havaittu kouristusherkkyyttä lisääviä ominaisuuksia (ks. kohta 5.3). Siksi sähköhoidon ja Valdoxanin samanaikaisesta käytöstä aiheutuvien kliinisten seurausten katsotaan olevan epätodennäköisiä.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Agomelatiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoja tai tietoja on vähän (alle 300 raskauden lopputulos). Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. 5.3). Valdoxanin käyttöä suositellaan varotoimenpiteenä välttämään raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö agomelatiini/metaboliitit äidinmaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet agomelatiinin/metaboliittien erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Valdoxan-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa agomelatiinin ei todettu vaikuttavan hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Kun otetaan huomioon, että huimaus ja uneliaisuus ovat yleisiä tähän valmisteeseen liittyviä haittavaikutuksia, potilaita on varoitettava ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn kohdistuvista vaikutuksista.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yli 8000 masennusta sairastavaa potilasta sai kliinisissä tutkimuksissa Valdoxan-hoitoa. Haittavaikutukset olivat tavallisesti lieviä tai keskivaikeita, ja ne esiintyivät kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana. Yleisimmät haittavaikutukset olivat päänsärky, pahoinvointi ja huimaus. Nämä haittavaikutukset olivat tavallisesti ohimeneviä eivätkä yleensä johtaneet hoidon keskeyttämiseen.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa esitetään lumekontrolloiduissa ja aktiivisella aineella kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset.

Haittavaikutukset on esitetty seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Esiintymistiheyksiä ei ole korjattu lumelääkkeen suhteen.

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Preferred Term -termi
Psykkiset häiriöt	Yleinen	Ahdistuneisuus
		Poikkeavat unet*
	Melko harvinainen	Itsemurha-ajatukset tai -käyttäytyminen (ks. kohta 4.4)
		Agitaatio ja siihen liittyvät oireet* (kuten ärtyisyys ja levottomuus)
		Aggressiivisuus*
		Painajaiset*
		Mania/hypomania* Nämä oireet saattavat johtua myös perussairaudesta (ks. kohta 4.4).
Sekavuustila*		
Harvinainen	Aistiharhat*	
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Huimaus
		Uneliaisuus
		Unettomuus
	Melko harvinainen	Migreeni
		Parestesiat
		Levottomat jalat -oireyhtymä*
	Harvinainen	Akatisia*
Silmät	Melko harvinainen	Näön hämärtyminen
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	Tinnitus*
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi
		Ripuli
		Ummetus
		Vatsakivut
		Oksentelu*

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Preferred Term -termi
Maksa ja sappi	Yleinen	ALAT- ja/tai ASAT-arvojen suureneminen (kliinisissä tutkimuksissa ALAT- ja ASAT-arvojen suurenemista yli kolminkertaisiksi normaaliin viitearvojen ylärajaan nähden esiintyi 1,2 %:lla agomelatiinia 25 mg/vrk ja 2,6 %:lla agomelatiinia 50 mg/vrk saaneista potilaista vs. 0,5 %:lla plaseboa saaneista potilaista).
	Melko harvinainen	Gammaglutamyyli-transferaasiarvojen (GGT-arvojen) suureneminen* (yli kolminkertaisiksi normaaliin viitearvojen ylärajaan nähden)
	Harvinainen	Hepatiitti
		Alkalisen fosfataasin arvojen suureneminen* (yli kolminkertaiseksi normaaliin viitearvojen ylärajaan nähden)
Maksan vajaatoiminta* (1) Ikterus*		
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen	Liikahikoilu
		Ihottuma
		Kutina*
		Urtikaria*
	Harvinainen	Erytematoottinen ihottuma Kasvojen edeema ja angioedeema*
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen	Virtsaumpi*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Uupumus
Tutkimukset	Yleinen	Painon nousu*
	Melko harvinainen	Painon lasku*

*Spontaaniraportoinnissa todettujen haittatapahtumien esiintyvyys arvioitu kliinisten tutkimusten perusteella.

(1) Muutamissa poikkeuksellisissa tapauksissa, joissa potilailla oli maksaan liittyviä riskitekijöitä, potilaan raportoitiin kuolleen tai saaneen maksansiirron.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Agomelatiinin yliannostuksesta on vähän kokemusta. Yliannostuksesta saatu kokemus on osoittanut, että keskiylävatsakipua, uneliaisuutta, väsymystä, agitaatiota, ahdistuneisuutta, jännittyneisyyttä, huimausta, syanoosia tai huonovointisuutta on raportoitu.

Yksi potilas oli nielaissut 2450 mg agomelatiinia ja hän oli toipunut spontaanisti ilman kardiovaskulaarisia ja biologisia poikkeavuuksia.

Hoito

Agomelatiinin spesifistä vastavaikuttajaa ei tunneta. Yliannostuksen hoidon tulee käsittää kliinisten oireiden hoidon ja rutiiniluonteisen seurannan. Lääkärin valvontaa asianmukaisessa hoitoympäristössä suositellaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Masennuslääkkeet, muut masennuslääkkeet, ATC-koodi: N06AX22

Vaikutusmekanismi

Agomelatiini on melatoniinireseptorien (MT₁- ja MT₂-reseptorien) agonisti ja 5-HT_{2C}-antagonisti. Sitoutumistutkimukset osoittavat, että agomelatiini ei vaikuta monoamiinin soluunottoon eikä sillä ole affiniteettia α -adrenergisiin, β -adrenergisiin, histaminergisiin, kolinergisiin, dopaminergisiin eikä bentsodiatsepiinireseptoreihin.

Agomelatiini synkronoi eläinmalleissa vuorokausirytmien uudelleen sen häiriintymisen jälkeen.

Agomelatiini lisää noradrenaliinin ja dopamiinin vapautumista erityisesti frontaalista aivokuoresta eikä vaikuta solunulkoiseen serotoniinipitoisuuteen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Agomelatiinilla on osoitettu masennuslääkkeiden kaltainen vaikutus masennuksen eläinmalleissa (opitun avuttomuuden testissä, epätoivoa mittaavassa testissä ja lievää kroonista stressiä mittaavassa testissä) ja vuorokausirytmien desynkronointimallissa sekä stressiin ja ahdistuneisuuteen liittyvissä malleissa.

Valdoxanilla on ihmisellä positiivinen vuorokausirytmien vaihetta siirtävä vaikutus: se aikaistaa unen, ruumiinlämmön alenemisen ja melatoniinin vaikutuksen vaihetta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Valdoxanin tehoa ja turvallisuutta vakavien masennustilojen hoidossa on tutkittu kliinisessä tutkimusohjelmassa 7900 Valdoxan-hoitoa saaneella potilaalla.

Valdoxanin lyhytkestoista tehoa aikuisten vakavien masennustilojen hoitoon on selvitetty kymmenessä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa käytettiin vakioannoksia ja/tai annosta titrattiin suuremmaksi. Hoidon päättymisen jälkeen (hoidon kesto 6 tai 8 viikkoa) agomelatiinin 25–50 mg:n annosten merkittävä teho oli osoitettu kuudessa kymmenestä lyhytkestoisesta kaksoissokkoutetusta lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta. Ensisijainen päätetapahtuma oli HAMD-17-pisteiden muutos lähtötilanteesta. Kahdessa tutkimuksessa agomelatiinilla ei havaittu eroa lumelääkkeeseen nähden, koska vaikuttava vertailuvalmiste paroksetiini tai fluoksetiini osoitti herkkyyttä näytteiden määrityksessä. Agomelatiinia ei verrattu suoraan paroksetiiniin ja fluoksetiiniin, koska nämä vertailuvalmisteet lisättiin hoitoon tutkimuksessa tehtävien määritysten herkkyyden varmistamiseksi. Kahdessa muussa tutkimuksessa ei ollut mahdollista tehdä johtopäätöksiä, koska vaikuttavat vertailuvalmisteet, paroksetiini tai fluoksetiini, eivät osoittaneet eroa lumelääkkeeseen nähden.

Näissä tutkimuksissa ei kuitenkaan ollut sallittua suurentaa agomelatiinin, paroksetiinin eikä fluoksetiinin aloitusannosta, vaikka vaste ei ollut riittävä.

Teho havaittiin myös vaikeinta masennustilaa sairastaneilla (lähtötilanteessa HAM-D \geq 25) kaikissa positiivisissa lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa.

Valdoxan-hoitoa saaneet saivat vasteen tilastollisesti merkitsevästi useammin lumelääkehoitoa saaneisiin verrattuna.

Paremmuus (2 tutkimuksessa) tai samanveroisuus (4 tutkimuksessa) SSRI/SNRI-valmisteisiin verrattuna (sertraliini, essitalopraami, fluoksetiini, venlafaksiini tai duloksetiini) on osoitettu kuudessa seitsemästä tehoa selvittäneestä tutkimuksesta, joissa heterogeeninen potilasjoukko koostui masennusta sairastavista aikuispotilaista. Masennusta vähentävä vaikutus arvioitiin HAMD-17-pisteiden avulla joko ensisijaisena tai toissijaisena päätetapahtumana.

Antidepressiivisen vaikutuksen säilyminen osoitettiin relapsien ehkäisy tutkimuksessa. Potilaat jotka saivat avoimessa tutkimuksessa vasten 8/10 viikon akuutin hoidon jälkeen Valdoxan-annoksiin 25–50 mg kerran vuorokaudessa, satunnaistettiin saamaan joko Valdoxan-annos 25–50 mg kerran vuorokaudessa tai lumelääkettä seuraavien kuuden kuukauden ajan. Valdoxan-hoidolla annostuksella 25–50 mg kerran vuorokaudessa osoitettiin olevan tilastollisesti merkitsevästi parempi teho lumelääkkeeseen verrattuna ($p = 0,0001$) ensisijaisen päätemuuttujan osalta, masennuksen uusiutumisen estossa, mitattuna ajalla masennuksen uusiutumiseen. Masennuksen todettiin uusiutuneen kuuden kuukauden mittaisen kaksoissokkoutetun seurantajakson aikana 22 %:lla Valdoxan-hoitoa saaneista ja 47 %:lla lumelääkettä saaneista.

Valdoxan ei heikentänyt terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden päiväaikaista vireyttä eikä muistia. Masennusta sairastavilla potilailla Valdoxan 25 mg lisäsi hidasaaltounta vaikuttamatta REM-unen määrään tai REM-latenssiin. Valdoxan 25 mg aikaisti nukahtamisaikaa ja sydämen vähimmäissykkeen vaihetta. Ensimmäisestä hoitoviikosta lähtien potilaat arvioivat nukahtamisen ja unen laadun parantuneen huomattavasti ilman päivällä esiintyvää kömpelyyttä.

Remission saavuttaneilla masennusta sairastavilla potilailla tehdyssä erityisesti seksuaalisia toimintahäiriöitä vertailevassa tutkimuksessa Valdoxanilla todettiin lukumääräisesti (ei tilastollisesti merkitsevästi) vähemmän seksuaaliperäisiä toimintahäiriöitä venlafaksiiniin verrattuna SEXFX-asteikon (Sex Effects Scale) kiihottumista tai orgasmia mittaavilla pisteillä mitattuna. Tutkimusten yhteisanalyysi ASEX-asteikon avulla (Arizona Sexual Experience Scale) osoitti, että Valdoxanin käyttöön ei liittynyt seksuaalisia toimintahäiriöitä. Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä seksuaalinen toiminta säilyi Valdoxan-hoidon yhteydessä paremmin kuin paroksetiin yhteydessä.

Valdoxan ei vaikuttanut kliinisissä tutkimuksissa sydämensykkeeseen eikä verenpaineeseen.

Lääkityksen lopettamiseen liittyvien oireiden arvioimiseksi DESS-kyselyn avulla (Discontinuation Emergent Signs and Symptoms) suunnitellussa tutkimuksessa potilailla, joiden masennus oli saatu remissioon, Valdoxan ei aiheuttanut lääkkeen lopettamiseen liittyviä oireita lääkityksen äkillisen lopettamisen jälkeen.

Valdoxanilla ei ole väärinkäyttöön johtavia vaikutuksia terveillä vapaaehtoisilla tehdyn tutkimuksen perusteella, jossa käytettiin erityistä visuaalista analogiasteikkoa (visual analogue scale) tai 49-kohtaista ARCI-kyselyä (Addiction Research Center Inventory).

Lumekontrolloidussa 8 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa iäkkäät (≥ 65 -vuotiaat) masennuspotilaat saivat agomelatiinia 25–50 mg/vrk ($N = 222$, joista 151 sai agomelatiinia), osoitettiin ensisijaisessa päätetapahtumassa, HAM-D-kokonaispisteissä, 2,67 pisteen tilastollisesti merkitsevä ero. Agomelatiini osoittautui paremmaksi vastelukuanalyysissä. Hyvin iäkkäiden potilaiden (≥ 75 -vuotiaita, $N = 69$, joista 48 sai agomelatiinia) tilassa ei havaittu kohenemista. Iäkkäät potilaat sietivät agomelatiinin yhtä hyvin kuin nuoremmat aikuiset.

Kontrolloituun 3 viikon kestoiseen tutkimukseen osallistui masennuspotilaita, jotka eivät olleet saaneet riittävää vastetta paroksetiinilla (SSRI) tai venlafaksiinilla (SNRI). Aiempi lääkitys vaihdettiin agomelatiiniin. Sekä äkillisesti että vähitellen lopetetun SSRI- tai SNRI-hoidon jälkeen ilmeni lääkehoidon lopettamisoireita. Nämä hoidon lopettamiseen liittyvät oireet saatetaan sekoittaa hyödyn puuttumiseen agomelatiinihoidon alkuvaiheessa.

Niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi viikon kuluttua vähintään yksi SSRI/SNRI-hoidon lopettamiseen liittyvä oire, oli pienempi siinä ryhmässä, jonka hoito lopetettiin hitaasti (56,1 %, aiempi SSRI/SNRI-hoito lopetettiin 2 viikon kuluessa), verrattuna hoidon nopeasti lopettaneeseen (62,6 %, aiempi SSRI/SNRI-hoito lopetettiin 1 viikon kuluessa) tai uuteen hoitoon heti vaihtaneeseen ryhmään (79,8 %, hoidon äkillinen lopetus).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Valdoxanin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien vakavien masennustilojen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja biologinen hyötyosuus

Agomelatiini imeytyy nopeasti ja tehokkaasti ($\geq 80\%$) suun kautta tapahtuvan annon jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on pieni (alle 5% suun kautta annetuilla terapeuttisilla annoksilla), ja yksilöiden välinen vaihtelu on huomattavaa. Hyötyosuus on naisilla suurempi kuin miehillä. Hyötyosuus suurenee ehkäisytablettien käytön yhteydessä ja pienenee tupakoinnin yhteydessä. Plasmassa huippupitoisuus saavutetaan noin 1–2 tunnin kuluttua.

Agomelatiinin systeeminen altistus lisääntyy terapeuttisella annosalueella suhteessa annokseen. Suuremmilla annoksilla ilmenee ensikierron vaikutuksen saturaatiota. Ruokailu (tavanomainen ateria tai rasvainen ateria) ei muuta hyötyosuutta eikä imeytymisnopeutta. Vaihtelu suurenee hyvin rasvapitoisen ruoan yhteydessä.

Jakautuminen

Vakaan tilan jakautumistilavuus on noin 35 l. Plasman proteiineihin sitoutuu 95% pitoisuudesta riippumatta eivätkä ikä ja potilaan munuaisten toiminta vaikuta siihen. Vapaa osuus kuitenkin kaksinkertaistuu, jos potilaalla on maksan vajaatoimintaa.

Biotransformaatio

Kun valmistetta otetaan suun kautta, agomelatiini metaboloituu nopeasti pääasiassa maksan CYP1A2-isoentsyymien välityksellä, mutta myös CYP2C9- ja CYP2C19-isoentsyymit osallistuvat siihen vähäisessä määrin.

Pääasialliset metaboliitit, hydroksyloitunut ja demetyloitunut agomelatiini, eivät ole aktiivisia ja ne konjugoituvat ja eliminoituvat nopeasti virtsan kautta.

Eliminaatio

Eliminaatio on nopeaa, keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on 1–2 tuntia ja puhdistuma on suuri (noin 1100 ml/min) ja tapahtuu pääasiassa metaboloitumalla.

Erittyminen tapahtuu pääasiassa (80%) virtsaan metaboliittien muodossa, kun taas muuttumattomana yhdisteenä virtsaan erittyy vain hyvin pieni määrä.

Kinetiikka ei muutu toistuvan annon jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden farmakokineettisissä ominaisuuksissa ei ole havaittu merkityksellisiä muutoksia ($n=8$, 25 mg kerta-annos), mutta potilaan hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos hän sairastaa vaikeaa tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa, koska tästä potilasryhmästä on vain vähän kliinistä tietoa (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Erityisessä tutkimuksessa, johon osallistui kroonista lievää (Child-Pugh-aste A) tai keskivaikeaa (Child-Pugh-aste B) maksan vajaatoimintaa sairastavia kirroosipotilaita, altistus suureni 25 mg:n agomelatiiniannosten annon jälkeen huomattavasti (70 -kertaiseksi lievän maksan vajaatoiminnan ja 140 -kertaiseksi keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä) verrattuna kaltaistettuihin vapaaehtoiisiin (ikä, paino ja tupakointitottumukset), joilla ei esiintynyt maksan vajaatoimintaa. (ks. kohta 4.2, 4.3 ja 4.4).

lääkkäät

lääkkäillä (≥ 65 -vuotiailla) potilailla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa osoitettiin, että 25 mg:n annos suurensi ≥ 75 -vuotiaiden potilaiden keskimääräisen AUC-arvon noin nelinkertaiseksi ja keskimääräisen C_{max} -arvon noin 13 -kertaiseksi < 75 -vuotiaisiin potilaisiin verrattuna. 50 mg:n annoksia saaneiden potilaiden kokonaislukumäärä oli liian pieni, jotta johtopäätöksiä voitaisiin tehdä. lääkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Etniset ryhmät

Rodun vaikutuksesta agomelatiinin farmakokinetiikkaan ei ole tietoa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Hiiressä, rotilla ja apinoilla havaittiin sedatiivisia vaikutuksia suurten annosten kerta-annos ja toistetun annos jälkeen.

Jyrsijöillä todettiin huomattavaa CYP2B-induktiota ja kohtalaista CYP1A- ja CYP3A-induktiota annoksesta 125 mg/kg/vrk lähtien, kun taas apinoilla ilmeni vähäistä CYP2B- ja CYP3A-induktiota annostuksella 375 mg/kg/vrk. Toistettujen annosten toksisuutta jyrsijöillä ja apinoilla selvittävässä tutkimuksessa ei havaittu maksatoksisuutta.

Agomelatiini läpäisee tiineillä rotilla istukan ja kulkeutuu sikiöön.

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä reproduktiotutkimuksissa agomelatiinin ei todettu vaikuttavan hedelmällisyyteen, embryofetaaliseen kehitykseen eikä prenataaliseen tai postnataaliseen kehitykseen. Tavanomaisissa genotoksisuutta selvittävässä analyysisarjoissa *in vitro* ja *in vivo* agomelatiinilla ei todettu viitteitä mahdollisesta mutageenisuudesta tai klastogeenisuudesta.

Karsinogeenisuustutkimuksissa agomelatiini aiheutti maksakasvainten esiintyvyyden lisääntymistä rotilla ja hiirillä terapeuttiseen annokseen nähden vähintään 110-kertaisilla annoksilla.

Maksakasvaimet liittyvät todennäköisesti jyrsijöillä erityisesti esiintyvään entsyymien induktioon.

Rotilla havaittiin hyvänlaatuisten nisän fibroadenoomien esiintyvyyden lisääntymistä suurten altistusten (60-kertainen altistus terapeuttiseen annokseen nähden) yhteydessä, mutta esiintyvyys oli samansuuruista kuin verrokeilla.

Farmakologiset turvallisuustutkimukset osoittivat, että agomelatiini ei vaikuta hERG-kanavan (human Ether à-go-go Related Gene) virtaan tai koiran Purkinjen solujen aktiopotentiaaliin. Agomelatiinilla ei todettu hiirillä eikä rotilla kouristusherkkyyttä lisääviä ominaisuuksia intraperitoneaalisesti annettuina annoksina enintään 128 mg/kg.

Agomelatiinin ei havaittu vaikuttavan nuorten eläinten käyttäytymiseen, näkökykyyn eikä lisääntymistoimintoihin. Farmakologisiin ominaisuuksiin liittyi vähäistä annoksesta riippumatonta painon laskua ja jonkin verran vähäisiä vaikutuksia urosten lisääntymiselimiin, mutta tämä ei heikentänyt lisääntymiskykyä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

- Laktoosimonohydraatti
- Maissitärkkelys
- Povidoni K 30
- Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
- Steariinihappo
- Magnesiumstearaatti
- Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Kalvopäällyste:

- Hypromelloosi
- Keltainen rautaoksidi (E 172)
- Glyseroli
- Makrogoli 6000
- Magnesiumstearaatti
- Titaanidioksidi (E 171)

Painomuste sisältää shellakkaa, propyleeniglykolia ja indigotiinialumiinilakkaa (E 132).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini-/PVC-läpipainopakkaus kartonkisessa ulkopakkauksessa (kalenteripakkaus).

Pakkaukset sisältävät 14, 28, 56, 84 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia.

Sairaalapakkaus 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. helmikuuta 2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13. marraskuuta 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9/2017

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>