

**VALDOXAN**  
**VALMISTEYHTEENVETO**  
**7/2017**

## **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 hävinnan 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 normaalien 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 normaalien 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 hypomaniata, 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 lumekontrolloiduilla 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 ( $\geq 15$  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	
Psykykkiset 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	Gammaglutamyyliamino-transferaasiarvojen (GGT-arvojen) suureneminen* (yli kolminkertaisiksi normaaliin viitearvojen ylärajaan nähden)
	Harvinainen	Hepatiitti
		Alkalisin 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. Terveystieteiden 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 (MT<sub>1</sub>- ja MT<sub>2</sub>-reseptorien) agonisti ja 5-HT<sub>2C</sub>-antagonisti. Sitoutumistutkimukset osoittavat, että agomelatiini ei vaikuta monoamiinin soluunottoon eikä sillä ole affiniteettia  $\alpha$ -adrenergisiin,  $\beta$ -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 ( $\geq 65$ -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 ( $\geq 75$ -vuotiaita,  $N = 69$ , joista 48 sai agomelatiinia) tilassa ei havaittu kohenemistä. 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  $1100\text{ ml/min}$ ) 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 ( $n=8$ ,  $25\text{ mg}$  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  $25\text{ mg:n}$  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 ( $\geq 65$ -vuotiailla) potilailla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa osoitettiin, että  $25\text{ mg:n}$  annos suurensi  $\geq 75$ -vuotiaiden potilaiden keskimääräisen AUC-arvon noin nelinkertaiseksi ja keskimääräisen  $C_{\text{max}}$ -arvon noin  $13$ -kertaiseksi  $< 75$ -vuotiaisiin potilaisiin verrattuna.  $50\text{ mg:n}$  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 hiiressä 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 hiiressä 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**

7/2017

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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

**VALDOXAN**  
**PRODUKTRESUMÉ**

**11.9.2017**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Valdoxan 25 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 25 mg agomelatin.

Hjälpämne med känd effekt: en tablett innehåller 61,84 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett [tablett].

Orange-gul avlång, 9,5 mm lång, 5,1 mm bred filmdragerad tablett med en blå företagslogo tryckt på ena sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av egentliga depressionsepisoder.  
Valdoxan är avsett för vuxna.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Rekommenderad dos är en 25 mg-tablett dagligen peroralt före sänggåendet.

Om ingen förbättring av symptomen skett efter två veckors behandling kan dosen ökas till 50 mg en gång dagligen, d.v.s. två 25 mg-tabletter tagna samtidigt före sänggåendet.

Beslut om dosökning skall avvägas mot en högre risk för förhöjning av transaminaser. Dosökning till 50 mg skall göras utifrån en nytta/risk-bedömning hos den enskilda patienten och med noggrann monitorering av leverfunktionen.

Leverfunktionstester skall utföras hos alla patienter före behandlingen påbörjas. Behandling skall inte påbörjas om transaminasnivåerna överstiger 3 gånger övre gränsen för normalvärdet (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Under behandlingen skall transaminasnivåerna övervakas periodvis efter cirka tre veckor, sex veckor (slutet på akutfasen), tolv veckor och tjugofyra veckor (slutet på underhållsfasen) och därefter när det är kliniskt indicerat (se även avsnitt 4.4). Behandlingen skall avbrytas om transaminasnivåerna överstiger 3 gånger övre gränsen för normalvärdet (se avsnitt 4.3 och 4.4).

När dosen ökas skall leverfunktionstester på nytt utföras med samma frekvens som när behandlingen påbörjades.

#### *Behandlingslängd*

Patienter med depression skall behandlas under en tillräckligt lång period, åtminstone 6 månader, för att säkerställa att de är fria från symptom.

#### *Byte från antidepressiva läkemedel av SSRI/SNRI-typ till agomelatin*

Patienterna kan uppleva utsättningsymtom efter utsättning av antidepressiva läkemedel av SSRI/SNRI-typ.



För instruktioner om hur behandlingen ska sättas ut för att undvika detta hänvisas till produktresumén för det aktuella SSRI/SNRI-läkemedlet. Agomelatin kan sättas in omedelbart medan dosen för SSRI/SNRI-läkemedlet trappas ned (se avsnitt 5.1).

#### *Utsättning av behandling*

Ingen nedtrappning av dosen är nödvändig vid utsättning av behandling.

#### Särskilda populationer

##### *Äldre*

Säkerhet och effekt för agomelatin (25–50 mg /dag) har fastställts hos äldre depressionspatienter (< 75 år). Ingen effekt har dokumenterats hos patienter ≥ 75 år. Agomelatin skall därför inte användas till patienter i denna åldersgrupp (se avsnitt 4.4 och 5.1). Ingen åldersrelaterad dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

##### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen relevant modifiering av agomelatins farmakokinetiska parametrar har observerats hos patienter med kraftig njurfunktionsnedsättning. Endast begränsade data finns dock tillgängliga från användning av Valdoxan hos patienter med egentliga depressionsepisoder och kraftigt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Därför skall försiktighet iaktas vid förskrivning av Valdoxan till dessa patienter.

##### *Nedsatt leverfunktion*

Valdoxan är kontraindicerat till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

##### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Valdoxan för barn i åldern 2 år och äldre för behandling av egentliga depressionsepisoder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 4.4). Det finns ingen relevant användning av Valdoxan för barn från födseln till 2 år för behandling av egentliga depressionsepisoder.

#### Administreringsätt

För oral användning.

Valdoxan filmdragerade tabletter kan tas med eller utan mat.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.  
Nedsatt leverfunktion (d.v.s. cirros eller aktiv leversjukdom) eller förhöjning av transaminasnivåerna till mer än 3 gånger övre gränsen för normalvärdet (se avsnitt 4.2 och 4.4).  
Samtidig användning av en potent CYP1A2-hämmare (t.ex. fluvoxamin, ciprofloxacin) (se avsnitt 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Övervakning av leverfunktion

Fall av leverskador, inklusive leversvikt (hos patienter med leverrelaterade riskfaktorer rapporterades ett fåtal exceptionella fall med fatal utgång eller levertransplantation), förhöjda leverenzymnivåer som är mer än 10 gånger högre än övre gränsen för normalvärdet, hepatit och gulsot har rapporterats hos patienter som behandlats med Valdoxan efter marknadsintroduktion (se avsnitt 4.8). De flesta inträffade under de första behandlingsmånaderna. Leverskadorna är övervägande hepatocellulära och serumtransaminaserna återgår vanligtvis till normala nivåer vid utsättning av Valdoxan.

**Försiktighet skall iaktas före behandlingen påbörjas och noggrann övervakning skall ske under hela behandlingsperioden hos alla patienter, särskilt vid förekomst av riskfaktorer för leverskada eller vid samtidig behandling med läkemedel som är förknippade med risk för leverskada.**

- *Före behandlingen påbörjas*

Behandling med Valdoxan skall endast förskrivas efter noggrann bedömning av nytta och risk hos patienter med riskfaktorer för leverskada, t.ex.:

- obesitas/övervikt/icke-alkoholrelaterad fettlever, diabetes,
- alkoholberoende och/eller konsumtion av väsentliga alkoholmängder

och hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som är förknippade med risk för leverskada.

Leverfunktionstester skall utföras hos alla patienter före behandlingen påbörjas och behandling skall inte påbörjas hos patienter hos vilka utgångsvärdena för ALAT och/eller ASAT överstiger 3 gånger övre gränsen för normalvärdet (se avsnitt 4.3).

Försiktighet skall iaktas när Valdoxan ges till patienter med förhöjda transaminasnivåer före behandling (> övre gränsen för normalvärdet och  $\leq 3$  gånger övre gränsen för normalvärdet).

- Frekvens för leverfunktionstester

- före behandlingen påbörjas

- och därefter:

- efter cirka 3 veckor
- efter cirka 6 veckor (slutet på akutfasen)
- efter cirka 12 och 24 veckor (slutet på underhållsfasen)
- och därefter när det är kliniskt indicerat.

- När dosen ökas skall leverfunktionstester på nytt utföras med samma frekvens som när behandlingen påbörjades.

Hos alla patienter som utvecklar förhöjda nivåer av serumtransaminaser skall leverfunktionen testas på nytt inom 48 timmar.

- *Under behandlingsperioden*

Behandling med Valdoxan skall avbrytas omedelbart om:

- patienten utvecklar symptom eller tecken på potentiell leverskada (såsom mörk urin, ljus avföring, gul hud/gula ögon, smärta i den övre, högra delen av buken, kvarstående ny och oförklarlig trötthet).
- serumtransaminasnivåerna stiger till mer än 3 gånger övre gränsen för normalvärdet.

Efter utsättning av behandling med Valdoxan skall leverfunktionen testas på nytt tills serumtransaminasnivåerna normaliserats.

#### Användning till pediatrik population

Valdoxan rekommenderas inte för behandling av depressioner hos patienter under 18 år eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts i denna åldersgrupp. I kliniska studier bland barn och ungdomar behandlade med andra antidepressiva medel observerades oftare suicidrelaterade beteenden (suicidförsök och suicidtankar), och fientlighet (övervägande aggression, oppositionellt beteende och vrede) jämfört med dem som behandlades med placebo (se avsnitt 4.2).

#### Äldre personer

Ingen effekt av agomelatin har dokumenterats hos patienter  $\geq 75$  år och agomelatin bör därför inte användas till patienter i denna åldersgrupp (se även avsnitt 4.2 och 5.1).

#### Användning till äldre personer med demens

Valdoxan skall inte användas för behandling av egentliga depressionsepisoder hos äldre patienter med demens eftersom säkerhet och effekt av Valdoxan inte har fastställts hos dessa patienter.

#### Bipolär sjukdom/mani/hypomani

Valdoxan skall användas med försiktighet hos patienter som tidigare haft bipolär sjukdom, mani eller hypomani och skall utsättas om en patient utvecklar maniska symptom (se avsnitt 4.8).

### Suicid/suicidtankar

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självsador och suicid. Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, eller uppträder ännu senare, bör patienten följas noggrant till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna. Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidalitet eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras noga under behandlingen. En meta-analys baserad på placebo-kontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år.

Patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel, och speciellt sådana som har en hög risk för suicidalt beteende, skall följas noga i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar. Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende/suicidtankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

### Kombination med CYP1A2-hämmare (se avsnitt 4.3 och 4.5)

Försiktighet skall iaktas vid förskrivning av Valdoxan med måttliga CYP1A2-hämmare (t.ex. propranolol, enoxacin) vilka kan resultera i en ökad exponering av agomelatin.

### Laktosintolerans

Valdoxan innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd av galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption bör inte använda detta läkemedel.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Potentiella interaktioner som påverkar agomelatin

Agomelatin metaboliseras huvudsakligen via P4501A2 (CYP1A2) (90 %) och via CYP2C9/19 (10 %). Läkemedel som interagerar med dessa isoenzymer kan öka eller minska biotillgängligheten av agomelatin.

Fluvoxamin, en potent CYP1A2- och måttlig CYP2C9-hämmare, hämmar märkbart metabolismen av agomelatin, vilket resulterar i en 60-faldig (område 12-412) ökning av agomelatinexponeringen.

Samtidig administrering av Valdoxan och potenta CYP1A2-hämmare (t.ex. fluvoxamin och ciprofloxacin) är därför kontraindicerat.

Kombination av agomelatin med östrogener (måttliga CYP1A2-hämmare) resulterar i en flerfaldig ökad exponering av agomelatin. Trots avsaknad av specifik säkerhetssignal hos de 800 patienter som behandlades i kombination med östrogener, skall försiktighet iaktas vid förskrivning av agomelatin med andra måttliga CYP1A2-hämmare (t.ex. propranolol, enoxacin) tills dess att mer erfarenhet erhållits (se avsnitt 4.4).

Rifampicin, en inducerare av alla de tre cytokromer som är involverade i metabolismen av agomelatin, kan minska biotillgängligheten av agomelatin.

Rökning inducerar CYP1A2 och har visat sig minska biotillgängligheten av agomelatin, särskilt hos storrökare ( $\geq 15$  cigaretter/dag) (se avsnitt 5.2).

### Potential för agomelatin att påverka andra läkemedel

Agomelatin inducerar inte CYP450 isoenzymer *in vivo*. Agomelatin hämmar varken CYP1A2 *in vivo* eller de andra CYP450 *in vitro*. Agomelatin förändrar därför inte exponeringen för läkemedel som metaboliseras via CYP450.

### Läkemedel som har en hög bindningsgrad till plasmaproteiner

Agomelatin modifierar inte den fria koncentrationen av läkemedel som har hög bindningsgrad till plasmaproteiner eller vice versa.

### Andra läkemedel

I kliniska fas I studier fanns inga tecken på farmakokinetisk eller farmakodynamisk interaktion med de läkemedel som kunde förskrivas samtidigt med Valdoxan hos målgruppen: benzodiazepiner, litium, paroxetin, flukonazol och teofyllin.

### Alkohol

Kombinationen av Valdoxan och alkohol är inte lämplig.

### Elektrokonvulsiv behandling (ECT)

Erfarenhet saknas från samtidig användning av agomelatin och ECT. Djurstudier har inte visat prokonvulsiva egenskaper (se avsnitt 5.3). Kliniska konsekvenser av samtidig ECT- och agomelatinbehandling anses därför osannolikt.

### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användningen av agomelatin hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Valdoxan under graviditet.

### Amning

Det är okänt om agomelatin/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att agomelatin/metaboliter utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Valdoxan efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

### Fertilitet

Reproduktionsstudier på råtta och kanin visade ingen effekt av agomelatin på fertilitet (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts.

Eftersom yrsel och sömnhet är vanliga biverkningar skall emellertid patienterna varnas för effekter på förmågan att köra bil eller använda maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Fler än 8000 patienter med depression har fått Valdoxan i kliniska studier.

Biverkningarna var vanligtvis milda till måttliga och uppträdde inom de första två veckorna av behandlingen. De vanligaste biverkningarna var huvudvärk, illamående och yrsel.

Dessa biverkningar var vanligen övergående och resulterade generellt inte i upphörande av behandlingen.

### Tabell över biverkningar

Tabellen nedan listar de biverkningar som upptäckts i placebokontrollerade och aktivt kontrollerade kliniska studier.

Biverkningar är listade nedan enligt följande indelning: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Frekvenserna har inte korrigerats för placebo.

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Psykiska störningar	Vanliga	Ångest
		Onormala drömmar*
	Mindre vanliga	Suicidtankar och suicidalt beteende (se avsnitt 4.4)
		Agitation och relaterade symptom* (såsom irritabilitet och rastlöshet)
		Aggression*
		Mardrömmar*
		Mani/hypomani* Dessa symptom kan också bero på den underliggande sjukdomen (se avsnitt 4.4).
	Förvirringstillstånd*	
	Sällsynta	Hallucinationer*
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel
		Sömnighet
		Sömlöshet
	Mindre vanliga	Migrän
		Parestesi
		Restless legs-syndrom*
Sällsynta	Akatisi*	
Ögon	Mindre vanliga	Dimsyn
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Tinnitus*
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående
		Diarré
		Förstoppning
		Smärta i buken
		Kräkningar*
Lever och gallvägar	Vanliga	Ökade ALAT och/eller ASAT (i kliniska studier observerades ökning som var > 3 gånger högre än den övre gränsen för normalvärdet i ALAT och/eller ASAT hos 1,2 % av de patienter som fick 25 mg agomelatin dagligen och 2,6 % av dem som fick 50 mg dagligen, jämfört med 0,5 % av dem som fick placebo)
	Mindre vanliga	Ökat gammaglutamyltransferas* (GGT) (> 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet)
	Sällsynta	Hepatit
		Ökat alkaliskt fosfatase* (> 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet)

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
		Leversvikt*(1)
		Gulsot*
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Ökad svettning
		Eksem
		Pruritus*
		Urtikaria*
	Sällsynta	Erytematösa hudutslag
		Ansiktsödem och angioödem*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Ryggvärk
Njurar och urinvägar	Sällsynta	Urinretention*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet
Undersökningar	Vanliga	Viktökning*
	Mindre vanliga	Viktminskning*

\*Frekvensen är beräknat från spontanrapportering av biverkningar i kliniska prövningar

(1) Hos patienter med leverrelaterade riskfaktorer rapporterades ett fåtal exceptionella fall med fatal utgång eller levertransplantation

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Erfarenhet från överdosering av agomelatin är begränsad. Erfarenhet av agomelatin vid överdosering har antytt att, epigastralgi, somnolens, trötthet, agitation, oro, spänning, yrsel, cyanos och diffust obehag har rapporterats.

En person som förtärt 2450 mg agomelatin tillfrisknade spontant utan kardiovaskulära och biologiska avvikelser.

### Behandling

Det finns ingen känd specifik antidot för agomelatin. Hantering av överdosering bör bestå av behandling av kliniska symtom och rutinövervakning. Medicinsk uppföljning med specialistkompetens rekommenderas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Psykoanaleptika, övriga antidepressiva medel, ATC-kod: N06AX22

### Verkningsmekanism

Agomelatin är en melatonerg agonist (MT<sub>1</sub>- och MT<sub>2</sub>-receptorer) och 5-HT<sub>2C</sub>-antagonist. Bindningsstudier visar att agomelatin inte har någon effekt på monoaminupptag och ingen affinitet för α-, β-adrenerga, histaminerga, kolinerga, dopaminerga eller benzodiazepin-receptorer. Agomelatin resynkroniserar dygnsrytmen i djurmodeller för rubbad dygnsrytm. Agomelatin ökar noradrenalin- och dopaminfrisättning specifikt i frontala cortex och har ingen påverkan på extracellulära nivåer av serotonin.

## Farmakodynamisk effekt

Agomelatin har visat en antidepressivliknande effekt i djurmodeller för depression (inlärtningshjälploshetstest, hopploshetstest, kronisk mild stress) samt i modeller med desynkronisering av dygnsrytmen och i modeller relaterande till stress och ångest.

Valdoxan har positiva egenskaper på fasskiftningar hos människa; det inducerar fäsförbättring av sömn, nedgång i kroppstemperatur och melatoninpåslag.

## Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet av Valdoxan vid egentliga depressionsepisoder har studerats i ett kliniskt program med 7900 patienter behandlade med Valdoxan.

Tio placebokontrollerade studier har genomförts för att undersöka den kortsiktiga effekten av Valdoxan vid egentlig depressionssjukdom hos vuxna med fast dos och/eller upptitrering. Vid behandlingens slut (efter 6 eller 8 veckor) visades signifikant effekt av 25-50 mg agomelatin i 6 av de tio dubbelblinda placebokontrollerade korttidsstudierna. Primär ändpunkt var förändring av HAMD-17-poäng från baslinjen. Agomelatin kunde inte skiljas från placebo i två studier där den aktiva kontrollen, paroxetin eller fluoxetin, var signifikant bättre än placebo. Agomelatin jämfördes inte direkt med paroxetin och fluoxetin eftersom dessa komparatorer lagts till för att säkerställa studiens analyskänslighet. I två andra studier kunde inga slutsatser dras p.g.a. att vare sig agomelatin eller de aktiva kontrollerna, paroxetin eller fluoxetin gick att skilja från placebo. I dessa studier var det emellertid inte tillåtet att öka startdosen av varken agomelatin, paroxetin eller fluoxetin även om svaret inte var tillräckligt.

Effekt kunde också observeras hos patienter med svårare depression (baslinje HAM-D  $\geq$  25) i alla positiva placebokontrollerade studier.

Responsfrekvensen var statistiskt signifikant högre för Valdoxan jämfört med placebo.

Överlägsenhet (2 studier) eller icke-underlägsenhet (4 studier) har visats i sex av sju effektstudier i heterogena populationer av deprimerade vuxna patienter jämfört med SSRI/SNRI (sertralin, escitalopram, fluoxetin, venlafaxin eller duloxetin). Den antidepressiva effekten utvärderades på HAMD-17-skalan antingen som primär eller sekundär ändpunkt.

Upprätthållande av den antidepressiva effekten visades i en återfallspreventionsstudie. Patienter som svarat på en 8/10-veckors akut öppen behandling med 25-50 mg Valdoxan en gång dagligen randomiserades till antingen Valdoxan 25-50 mg en gång dagligen eller placebo i ytterligare 6 månader. En statistiskt signifikant ( $p=0,0001$ ) fördel för 25-50 mg Valdoxan en gång dagligen jämfört med placebo visades i det primära effektmåttet, prevention av återfall i depression, mätt som tid till återfall. Incidensen för återfall under den 6 månader långa dubbelblinda uppföljningsperioden var 22 % för Valdoxan och 47 % för placebo.

Valdoxan förändrar inte vakenhet under dagtid eller minnet hos friska frivilliga. Hos deprimerade patienter ökade ortosömnen vid behandling med 25 mg Valdoxan utan modifiering av mängden REM-sömn (Rapid Eye Movement) eller REM-latensen. Valdoxan 25 mg inducerade också en förbättrad tid till insomning och lägsta hjärtfrekvens. Från första behandlingsveckan förbättrades insomningstiden och sömnkvaliteten signifikant utan någon fumlighet dagtid enligt patienternas bedömning.

Hos remitterade depressiva patienter visade en specifik jämförande sexuell dysfunktionsstudie en numerisk trend (ej statistiskt signifikant) mot mindre framträdande sexuell dysfunktion för Valdoxan än för venlafaxin, mätt som sexualdrift eller orgasmpoäng i en "Sex Effects" skala (SEAFX). Vid samlad analys av studier med användning av "Arizona Sexual Experience" skala (ASEX), visades att Valdoxan inte är associerat med sexuell dysfunktion. Hos friska frivilliga bevarades sexuell funktion med Valdoxan jämfört med paroxetin.

Valdoxan hade neutral effekt på hjärtfrekvens och blodtryck i kliniska studier.

I en studie designad för att utvärdera utsättningssymtom med checklistan ”Discontinuation Emergent Signs and Symptoms” (DESS) hos patienter med remitterad depression, inducerade Valdoxan inget utsättningssyndrom efter abrupt avbrott i behandlingen.

Valdoxan har ingen missbrukspotential i mätt i studier på friska frivilliga med en specifik visuell analog skala eller 49-punktschecklistan ”Addiction Research Center Inventory” (ARCI).

En placebokontrollerad 8-veckors studie av agomelatin 25–50 mg/dag på äldre depressionspatienter ( $\geq 65$  år,  $n=222$ , varav 151 fick agomelatin) visade en statistiskt signifikant skillnad på 2,67 poäng på HAM-D totalpoäng, den primära resultatmättet. Svansfrekvensanalys gynnade agomelatin. Ingen förbättring observerades hos mycket gamla patienter ( $\geq 75$  år,  $n=69$ , varav 48 fick agomelatin). Toleransen av agomelatin hos äldre patienter var jämförbar med den som observerades hos yngre vuxna.

En specifik, kontrollerad 3-veckorsstudie har utförts på patienter med egentlig depressionssjukdom som inte uppnått tillräcklig förbättring med paroxetin (ett SSRI-läkemedel) eller venlafaxin (ett SNRI-läkemedel). Vid behandlingsbyte från dessa antidepressiva läkemedel till agomelatin uppstod utsättningssymtom efter att behandlingen med SSRI- eller SNRI-läkemedlet avbröts, både efter plötslig eller gradvis utsättning av den tidigare behandlingen. Dessa utsättningssymtom kan förväxlas med avsaknad av den tidiga nyttan av agomelatin.

Procentandelen patienter som uppvisade minst ett utsättningssymtom en vecka efter utsättning av SSRI/SNRI-behandlingen var lägre i gruppen med långsam nedtrappning av dosen (gradvis utsättning av tidigare SSRI/SNRI-behandling inom 2 veckor) än i gruppen med snabb nedtrappning av dosen (gradvis utsättning av tidigare SSRI/SNRI-behandling inom 1 vecka) och gruppen med plötsligt byte (plötslig utsättning) : 56,1 %, 62,6 % respektive 79,8 %.

#### Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Valdoxan för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av egentliga depressionsepisoder (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption och biotillgänglighet

Agomelatin absorberas snabbt och väl ( $\geq 80$  %) efter en peroral administrering. Absolut biotillgänglighet är låg ( $< 5$  % vid terapeutisk peroral dos) och den interindividuella variationen är betydande. Biotillgängligheten är högre hos kvinnor jämfört med män. Biotillgängligheten ökar vid intag av orala preventivmedel och minskar vid rökning. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 1 till 2 timmar.

Inom det terapeutiska dosområdet ökar den systemiska exponeringen för agomelatin proportionerligt med dosen. Vid högre doser uppträder en mättnad av första-passage-effekten.

Intag av mat (standardmåltid eller fettrik måltid) modifierar inte biotillgängligheten eller absorptionshastigheten. Variabiliteten ökar med fettrik mat.

#### Distribution

Distributionsvolym vid steady state är ca 35 l och plasmaproteinbindningen är 95 % oberoende av koncentration och förändras inte av ålder eller hos patienter med nedsatt njurfunktion, men den fria fraktionen dubblas hos patienter med nedsatt leverfunktion.

#### Metabolism

Efter en peroral administrering metaboliseras agomelatin snabbt huvudsakligen via lever-CYP1A2. Isoenzymerna CYP2C9 och CYP2C19 är också involverade med ett litet bidrag.

Huvudmetaboliterna, hydroxylerad och demetylerad agomelatin, är inte aktiva och konjugeras snabbt och elimineras via urinen.



### Eliminering

Elimineringen är snabb, med en genomsnittlig plasmahalveringstid på mellan 1 och 2 timmar.

Clearance är hög (ca 1100 mL/min) och huvudsakligen metabolisk.

Utsöndringen sker huvudsakligen (80 %) via urinen och i form av metaboliterna, medan återfinnande av oförändrad substans i urinen är försumbar.

Kinetiken förändras inte efter upprepad administrering.

### Nedsatt njurfunktion

Ingen relevant modifiering av farmakokinetiska parametrar hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion har observerats (n=8, engångsdos av 25 mg), men försiktighet skall iakttagas för patienter med kraftigt eller måttligt nedsatt njurfunktion eftersom endast begränsade kliniska data finns tillgängliga för dessa patienter (se avsnitt 4.2).

### Nedsatt leverfunktion

I en specifik studie involverande cirrotiska patienter med kroniskt mildt (Child-Pugh Type A) eller måttligt (Child-Pugh Type B) nedsatt leverfunktion ökade exponeringen av 25 mg agomelatin avsevärt (70 respektive 140 gånger) jämfört med matchade frivilliga (ålder, vikt och rökvanor) utan leverproblem (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

### Äldre

En farmakokinetisk studie av äldre patienter ( $\geq 65$  år) visade att vid en dos på 25 mg var genomsnittligt AUC och genomsnittligt  $C_{max}$  cirka 4 gånger respektive 13 gånger högre för patienter  $\geq 75$  år jämfört med patienter  $< 75$  år. Det totala antalet patienter som fick 50 mg var för lågt för att dra några slutsatser. Ingen dosjustering krävs för äldre patienter.

### Etniska grupper

Det finns inga data på inverkan av ras på agomelatins farmakokinetik.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Sedativa effekter observerades hos mus, råttor och apa efter enkel och upprepad administrering av höga doser.

Hos gnagare sågs en markerad induktion av CYP2B och en måttlig induktion av CYP1A och CYP3A från 125 mg/kg/dag, medan induktionen var liten för CYP2B och CYP3A vid 375 mg/kg/dag hos apa. Ingen hepatotoxicitet observerades hos gnagare och apa i toxicitetsstudier med upprepad dosering.

Agomelatin passerar över till placenta och fostret hos dräktiga råttor.

Reproduktionsstudier på råttor och kanin visade inga effekter av agomelatin på fertilitet, embryonal-/fosterutveckling, eller utveckling före och efter födsel.

En mängd *in vitro* och *in vivo* standardanalyser på gentoxicitet konkluderar frånvaron av mutagen eller klastogen potential för agomelatin.

I karcinogenicitetsstudier inducerade agomelatin en ökad incidens av levertumörer hos råttor och mus vid doser minst 110 gånger högre än terapeutisk dos. Levertumörer är mest sannolikt relaterade till enzyminduktion specifik för gnagare. Frekvensen av benigna bröstfibroadenom observerade hos råttor ökade vid högre exponering (60 gånger exponeringen vid terapeutisk dos) men kvarstod inom samma intervall som hos kontrollerna.

Säkerhetsfarmakologiska studier av agomelatin har inte visat någon påverkan på hERG (human Ether à-go-go Related Gene) eller på Purkinjecellernas aktionspotential hos hund. Agomelatin har inte visat prokonvulsiva egenskaper vid ip-doser upp till 128 mg/kg hos mus och råttor.

Agomelatin observerades inte ha någon effekt på beteende, synförmåga eller fortplantningsförmåga hos unga djur. Det förekom små icke-dosberoende minskningar i kroppsvikt relaterade till de farmakologiska egenskaperna och några mindre effekter på manliga reproduktionsorgan utan påverkan på fortplantningsförmåga.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Tablettkärna:

- Laktosmonohydrat
- Majsstärkelse
- Povidon K 30
- Natriumstärkelseglykolat typ A
- Stearinsyra
- Magnesiumstearat
- Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Filmdragering:

- Hypromellos
- Gul järnoxid (E172)
- Glycerol
- Makrogol 6000
- Magnesiumstearat
- Titandioxid (E171)

Tryckfärgen innehåller shellack, propylenglykol och indigokarmin (E132).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminium/PVC-blister förpackad i ytterkartong (kalenderförpackning).  
Förpackningarna innehåller 14, 28, 56, 84 och 98 filmdragerade tabletter.  
Förpackningar med 100 filmdragerade tabletter för sjukhusbruk.  
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frankrike

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 19 februari 2009

Datum för den senaste förnyelsen: 13 november 2013

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

**7/2017**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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