

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Agomelatine ratiopharm 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg agomelatiinia (agomelatiiniureana).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Jokainen tabletti sisältää 55 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Tummankeltainen, pitkänomainen, kaksoiskupera ja kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”25”. Tabletin koko: noin 8,5 mm x 4,5 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vakavien masennustilojen hoito.

Agomelatine ratiopharm on tarkoitettu aikuisten hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelu 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 ennen hoidon aloittamista suorittaa maksan toimintakokeet. Hoitoa ei saa aloittaa, jos transaminaasipitoisuus on yli kolminkertainen normaalien viitearvojen ylärajaan nähden (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Transaminaasipitoisuuksia pitää seurata hoidon aikana määräajoin, noin 3 viikon kuluttua, 6 viikon kuluttua (akuuttivaiheen päätyttyä), 12 viikon kuluttua ja 24 viikon kuluttua (ylläpitovaiheen päätyttyä), ja tämän jälkeen kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4). Hoito pitää lopettaa, jos transaminaasipitoisuus suurenee yli kolminkertaiseksi normaalien 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 hävinneen täysin.

Vaihto SSRI-/SNRI-masennuslääkkeistä agomelatiinihoitoon

Potilailla saattaa esiintyä serotoniinin/noradrenaliinin takaisinoton estäjien eli SSRI-/SNRI-masennuslääkkeiden käytön lopettamisen jälkeen lääkähoidon 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 lopettaessa 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. Agomelatiinihoidosta vaikeaa tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla masennuspotilailla on kuitenkin vain vähän kliinistä tietoa. Agomelatiini-ratiopharm-määräämisessä tälle potilasryhmälle on siksi oltava varovainen.

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Agomelatiini-ratiopharm -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 Agomelatiini-ratiopharm -valmistetta vastasyntyneiden–2 vuoden ikäisten lasten vakavien masennustilojen hoitoon.

Antotapa

Suun kautta.

Agomelatiini-ratiopharm -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 ylärajan 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

Agomelatiinihoitoa 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 ylärajan 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 agomelatiinihoidon 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*

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

- liikalihavuus/ylipaino/alkoholiin liittymätön rasvamaksa, diabetes
- alkoholin käyttöhäiriö tai runsas alkoholin käyttö

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). Agomelatine ratiopharm -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*

Agomelatine ratiopharm -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 Agomelatine ratiopharm -hoidon lopettamisen jälkeen niin kauan, kunnes seerumin transaminaasipitoisuus palautuu normaaliksi.

Käyttö pediatriisilla potilailla

Agomelatine ratiopharmia ei suositella käytettäväksi masennuksen hoitoon alle 18-vuotiailla, koska agomelatiinin 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 masennuslääkkeitä käyttäneillä lapsilla ja nuorilla kuin lumelääkettä saaneilla lapsilla ja nuorilla (ks. kohta 4.2).

Ikäkkäät 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

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

Kaksisuuntainen mielialahäiriö/mania/hypomania

Agomelatine ratiopharmia on annettava varoen potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt kaksisuuntainen

mielialahäiriö, mania tai hypomania, 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 aikuispotilailta tehdyistä masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailta 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, itsemurhakäyttäytymiseen tai -ajatuksiin tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

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

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

Laktoosi-intoleranssi

Agomelatine ratiopharm sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen 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) -entsyymin (90 %) ja CYP2C9/19-entsyymin (10 %) välityksellä. Lääkeaineet, joilla esiintyy yhteisvaikutuksia näiden isoentsyymien kanssa, voivat pienentää tai suurentaa agomelatiinin biologista hyötyosuutta.

Fluvoksamiinin (voimakas CYP1A2-entsyymin ja kohtalainen CYP2C9-entsyymin estäjä) on osoitettu estävän merkittävästi agomelatiinin metaboliaa, mikä johtaa 60-kertaisesti (vaihtelualue 12 - 412) suurentuneeseen agomelatiinialtistukseen. Agomelatine ratiopharmin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP1A2-entsyymin estäjien (esim. fluvoksamiinin ja siprofloksasiinin) kanssa on siksi vasta-aiheista.

Agomelatiinin ja estrogeenien samanaikainen käyttö (kohtalaisia CYP1A2-entsyymin 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-entsyymin 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-entsyymin 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

Agomelatiinilla 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

Agomelatiini ratiopharmin 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 Agomelatiini ratiopharmin 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. kohta 5.3). Agomelatiini ratiopharmin käyttöä suositellaan varotoimenpiteenä välttämään raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö agomelatiini/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. 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 Agomelatiini ratiopharm-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta koituvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Rotilla ja kaneilla 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 8 000 masennusta sairastavaa potilasta sai kliinisissä tutkimuksissa agomelatiinia. 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 ne 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). Esintymistiheyksiä ei ole korjattu lumelääkkeen suhteen.

| Elinjärjestelmä | Esiintyvyys | Haittavaikutus |
|------------------------|-------------------|---|
| 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 | Haittavaikutus |
|---|-------------------|---|
| Maksa ja sappi | Yleinen | ALAT- ja/tai ASAT-arvojen suureneminen (kliinisissä tutkimuksissa ALAT- ja ASAT-arvojen suurenemista yli kolminkertaisiksi normaalien 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 normaalien viitearvojen ylärajaan nähden) |
| | Harvinainen | Hepatiitti |
| | | Alkalisen fosfataasin arvojen suureneminen* (yli kolminkertaiseksi normaalien viitearvojen ylärajaan nähden) |
| Maksan vajaatoiminta* (1) | | |
| 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 virtsatie | Harvinainen | Virtsauampi* |
| 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 tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Yksi potilas oli nieلائssut 2 450 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 ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet; 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 frontaalaisesta 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.

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Agomelatiinin tehoa ja turvallisuutta vakavien masennustilojen hoidossa on tutkittu kliinisessä tutkimusohjelmassa 7 900 agomelatiinihoitoa saaneella potilaalla.

Agomelatiinin 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, mutta vaikuttava vertailuvalmiste paroksetiini tai fluoksetiini osoitti herkkyyttä näytteiden määrittämisessä. Agomelatiinia ei verrattu suoraan paroksetiiniin ja fluoksetiiniin, vaan 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.

Tehoa havaittiin myös vaikeinta masennustilaa sairastaneilla (lähtötilanteessa HAM-D ≥ 25) kaikissa positiivisissa lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa.

Agomelatiinihoitoa 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 vasteen 8/10 viikon akuutin hoidon jälkeen agomelatiiniannoksina 25 - 50 mg kerran vuorokaudessa, satunnaistettiin saamaan joko agomelatiiniannosta 25 - 50 mg kerran vuorokaudessa tai lumelääkettä seuraavien kuuden kuukauden ajan. Agomelatiinihoidolla 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 agomelatiinihoitoa saaneista ja 47 %:lla lumelääkettä saaneista.

Agomelatiini ei heikentänyt terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden päiväaikaista vireyttä eikä muistia. Masennusta sairastavilla potilailla 25 mg:n agomelatiiniannokset lisäsivät hidasaaltounta vaikuttamatta REM-unen määrään tai REM-latenssiin. 25 mg:n agomelatiiniannokset aikaistivat myös 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 agomelatiinilla todettiin lukumääräisesti (ei tilastollisesti merkitsevästi) vähemmän seksuaaliperäisiä toimintahäiriöitä venlafaksiiniin verrattuna SEFX-asteikon (Sex Effects Scale) kiihottumista tai orgasmia mittaavilla pisteillä mitattuna. Tutkimusten yhteisanalyysi ASEX-asteikon avulla (Arizona Sexual Experience Scale) osoitti, että agomelatiinin käyttöön ei liittynyt seksuaalisia toimintahäiriöitä. Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä seksuaalinen toiminta säilyi agomelatiinihoidon yhteydessä paremmin kuin paroksetiinin yhteydessä.

Agomelatiini 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, agomelatiini ei aiheuttanut lääkkeen lopettamiseen liittyviä oireita lääkityksen äkillisen lopettamisen jälkeen.

Agomelatiinilla 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 kohenemistä. Iäkkäät potilaat sietivät agomelatiinin yhtä hyvin kuin nuoremmat aikuiset.

Kontrolloituun 3 viikon kestoiseen tutkimukseen osallistui masennuspotilaita, jotka eivät olleet saaneet riittävästä 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 agomelatiinia sisältävän referenssivalmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien vakavien masennustilojen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen ja biologinen hyötyosuus

Agomelatiini imeytyy nopeasti ja tehokkaasti (≥ 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 1 100 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:n 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).

Läkkäät

Iäkkäillä (≥ 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. Iäkkäiden 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-annon ja toistetun annon 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 selvittämissä tutkimuksissa ei havaittu maksatoksisuutta.

Agomelatiini läpäisee tiineillä rotilla istukan ja kulkeutuu sikiöön. Rotilla ja kaneilla tehdyissä reproduktiotutkimuksissa agomelatiinin ei todettu vaikuttavan hedelmällisyyteen, embryofetaaliseen kehitykseen eikä prenataaliseen tai postnataaliseen kehitykseen. Tavanomaisissa genotoksisuutta selvittämissä analyysisarjoissa *in vitro* ja *in vivo* agomelatiinilla ei todettu viitteitä mahdollisesta mutageenisuudesta tai klastogeenisuudesta.

Karsinogeenisuustutkimuksissa agomelatiini aiheutti maksakasvainten esiintyvyyden lisääntymistä rotilla ja hiirillä terapeutiseen 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 terapeutiseen 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

Kalsiumvetyfosfaattihydraatti

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Kolloidinen, vedetön piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Makrogoli 4000

Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

OPA/Al/PE + kalsiumoksidikuivausaine//Al/PE-läpipainopakkaus. Pakkaukset sisältävät 14, 28, 56, 84, 91 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

35031

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.5.2018