

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Agomelatine Mylan 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää agomelatiini-sitruunahappoa vastaten 25 mg:aa agomelatiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan  
Yksi tabletti sisältää 0,2 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3 LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Keltainen, pitkänomainen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on 9,0 mm ja leveys 4,5 mm.

### 4 KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Vakavien masennustilojen hoito.

Agomelatine Mylan 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 havaittavissa potilaan tilan kohenemistä, 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 suurentamisen 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 normaalien 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), 12 viikon kuluttua ja 24 viikon kuluttua (ylläpitovaiheen päätyttyä) ja tämän jälkeen kliinisen tarpeen mukaan (ks. myös 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 hävinnan täysin.

### *Vaihto SSRI/SNRI-masennuslääkkeestä 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 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 kohdalla agomelatiiniin liittyvissä farmakokineettisissä muuttujissa ei ole havaittu merkityksellisiä muutoksia. Agomelatiini Mylan -hoidosta vaikeaa tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla on vaikea masennustila, on kuitenkin vain vähän kliinistä tietoa. Agomelatiini Mylan -valmisteen määräämisessä tälle potilasryhmälle on siksi oltava varovainen.

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Pediatriset potilaat*

Agomelatiini Mylan -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 Mylan -valmistettä vastasyntyneiden – 2 vuoden ikäisten lasten vakavien masennustilojen hoidossa.

### Antotapa

Suun kautta.

Agomelatiini Mylan 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:n 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), maksaentsyymiarvojen 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 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 lääkevalmisteita, joihin liittyy maksavaurion vaara.**

- *Ennen hoidon aloittamista*

Agomelatiini Mylan -hoitoa määrättäessä pitää arvioida tarkoin hoidon hyödyt ja riskit, jos potilaalla on maksavaurion riskitekijöitä, esim. liikalihavuutta/ylipainoa/alkoholiin liittymätön rasvamaksa, diabetes, alkoholin käyttöhäiriö ja/tai runsasta alkoholin käyttöä tai potilas käyttää samanaikaisesti 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). Agomelatiini Mylan -hoidossa pitää olla varovainen, jos potilaan transaminaasipitoisuudet ovat ennen hoitoa koholla ( $>$  normaalien viitearvojen ylärajan ja  $\leq$  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*

Agomelatiini Mylan -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 Agomelatiini Mylan -hoidon lopettamisen jälkeen niin kauan, kunnes seerumin transaminaasipitoisuus palautuu normaaliksi.

### Pediatriset potilaat

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

### Iäkkäät potilaat

Agomelatiinin tehoa  $\geq$  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 Mylan -valmistetta ei tule käyttää dementiaa sairastavien iäkkäiden potilaiden vakavien masennustilojen hoitoon, koska Agomelatine Mylan -valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu tällä potilasryhmällä.

#### Kaksisuuntainen mielialahäiriö/mania/hypomania

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

#### Itsemurha/itsemurha-ajatukset

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

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

Potilaita (ja etenkin riskialttiita potilaita) tulee seurata tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen. Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) tulee kiinnittää huomiota mahdolliseen masennuksen kliiniseen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymiseen tai -ajatuksiin tai epätavallisiin käyttäytymisen muutoksiin. 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 Agomelatine Mylan -valmistetta samanaikaisesti kohtalaisten CYP1A2-entsyymien estäjien (esim. propranololi, enoksasiini) kanssa, mikä voi johtaa suurentuneeseen agomelatiinialtistukseen.

- Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Agomelatiiniin vaikuttavat mahdolliset yhteisvaikutukset

Agomelatiini metaboloituu pääasiassa sytokromi P4501A2 (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 (vaihteluväli 12–412) suurentuneeseen agomelatiinialtistukseen.

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

Agomelatiinin ja estrogeenien (kohtalaisia CYP1A2-entsyymien estäjiä) samanaikainen käyttö johti moninkertaisesti suurentuneeseen agomelatiinialtistukseen. Vaikka erityisiä turvallisuuteen liittyviä signaaleja ei todettu hoidettaessa 800:aa samanaikaisesti estrogeeneja käyttävää potilasta, varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä 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 lääkevalmisteisiin

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 CYP450-isoentsyymien välityksellä metaboloituville lääkevalmisteille.

#### Plasman proteiineihin voimakkaasti sitoutuvat lääkevalmisteet

Agomelatiini ei muuta plasman proteiineihin voimakkaasti sitoutuvien lääkevalmisteiden vapaata pitoisuutta, eivätkä nämä valmisteet vaikuta agomelatiinin vapaaseen pitoisuuteen.

#### Muut lääkevalmisteet

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

#### Alkoholi

Agomelatiini Mylan -valmisteen 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 Mylan -valmisteen samanaikaisesta käytöstä aiheutuvien kliinisten seurausten katsotaan olevan epätodennäköisiä.

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) agomelatiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Agomelatiini Mylan -valmisteen käyttöä suositellaan varotoimenpiteenä välttämään raskauden aikana.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittykö/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 Mylan -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 autonajoon 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 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.

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

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
		potilaista vs. 0,5 %:lla plaseboa saaneista potilaista).
	Melko harvinainen	Gammaglutamyyli 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	Ihottuma
		Liikahikoilu
		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 haittatahtumien 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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

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

Yksi potilas oli nieleissut 2 450 mg agomelatiinia, ja hän oli toipunut spontaanisti ilman kardiovaskulaarisia ja biologisia poikkeavuuksia.

## Hoito

Agomelatiinin spesifistä vastavaikuttajaa ei tunneta. Yliannostuksen hoitoon tulee kuulua kliinisten oireiden hoito ja rutiiniluonteinen seuranta. 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 (MT<sub>1</sub>- ja MT<sub>2</sub>-reseptorien) agonisti ja 5-HT<sub>2C</sub>-antagonisti. Sitoutumistutkimukset osoittavat, että agomelatiini ei vaikuta monoamiinien 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 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 alkamisen vaihetta.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

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

Agomelatiinin lyhytkestoista tehoa aikuisten vakavien masennustilojen hoidossa 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 merkitsevä teho oli osoitettu kuudessa kymmenestä lyhytkestoisesta kaksosokkoutetusta lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta. Ensisijainen päätetapahtuma oli HAMD-17-pisteiden muutos lähtötilanteesta. Kahdessa tutkimuksessa agomelatiinilla ei havaittu eroa lumelääkkeeseen nähden. Näissä vaikuttava vertailuvalmiste paroksetiini tai fluoksetiini osoitti määrityksen herkkyden. Agomelatiinia ei verrattu suoraan paroksetiiniin ja fluoksetiiniin, koska nämä vertailuvalmisteet lisättiin hoitoon tutkimuksessa tehtävien määritysten herkkyden 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 vaikeampaa masennustilaa sairastaneilla (lähtötilanteessa HAM-D  $\geq$  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, joihin osallistui heterogeeninen potilasjoukko masennusta sairastavia aikuispotilaita. Masennusta vähentävä vaikutus arvioitiin HAMD-17-pisteitä käyttäen joko ensisijaisena tai toissijaisena päätetapahtumana.

Antidepressiivisen vaikutuksen säilyminen osoitettiin relapsien ehkäisy tutkimuksessa. Potilaat, jotka saivat avoimessa tutkimuksessa vasteen 8/10 viikon akuutin hoidon jälkeen agomelatiiniannoksien 25–50 mg kerran vuorokaudessa, satunnaistettiin saamaan joko agomelatiiniannos 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 eli 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 agomelatiini 25 mg lisäsi hidasaaltounta vaikuttamatta REM-unen määrään tai REM-latenssiin. Agomelatiini 25 mg myös aikaisti nukahtamisaikaa ja sydämen vähimmäissykkeen vaihetta. Ensimmäisestä hoitoviikosta lähtien potilaat arvioivat nukahtamisen ja unen laadun parantuneen merkitsevästi ilman päivällä esiintyvää kömpelyyttä.

Remission saavuttaneilla masennusta sairastavilla potilailla tehdyssä erityisesti seksuaalisia toimintahäiriöitä vertailevassa tutkimuksessa agomelatiinilla todettiin lukumääräisesti ja trendinomaisesti (ei tilastollisesti merkitsevästi) vähemmän uusia seksuaalisia 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 agomelatiinin käyttöön ei liittynyt seksuaalisia toimintahäiriöitä. Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä seksuaalinen toiminta säilyi agomelatiinihoidon yhteydessä paremmin kuin paroksetiin yhteydessä.

Agomelatiini ei vaikuttanut kliinisissä tutkimuksissa sydämensykkeeseen eikä verenpaineeseen.

Tutkimuksessa, joka oli suunniteltu arvioimaan lääkityksen lopettamiseen liittyviä oireita DESS-kyselyn avulla (Discontinuation Emergent Signs and Symptoms) potilailla, joiden masennus oli saatu remission, agomelatiini ei aiheuttanut lääkkeen lopettamiseen liittyviä oireita lääkityksen äkillisen lopettamisen jälkeen.

Agomelatiinilla ei ole väärinkäyttöpotentiaalia 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 vaste prosenttianalyysissä. Hyvin iäkkäiden ( $\geq 75$ -vuotiaita,  $N = 69$ , joista 48 sai agomelatiinia) tilassa ei havaittu kohenemista. Iäkkäät potilaat sietivät agomelatiinin yhtä hyvin kuin nuoremmat aikuiset.

Kontrolloituun 3 viikon kestoiseen tutkimukseen osallistui vakavaa masennustilaa sairastavia potilaita, jotka eivät olleet saaneet riittävästi vastetta paroksetiinilla (SSRI) tai venlafaksiinilla (SNRI). Kyseiset aiemmat lääkitykset 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. Näiden potilaiden osuus, joilla esiintyi viikon kuluttua SSRI/SNRI-hoidon lopettamisesta vähintään yksi 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 agomelatiiniä sisältävän referenssivalmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hoidossa vakavissa masennustiloissa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### 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 ateriat tai hyvin rasvainen ateriat) 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 vajaatoiminta vaikuta siihen. Vapaa osuus kuitenkin kaksinkertaistuu, jos potilaalla on maksan vajaatoimintaa.

### Biotransformaatio

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

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

Kineetiikka ei muutu toistuvan annon jälkeen.

### Munuaisten vajaatoiminta

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

### Maksan vajaatoiminta

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

### Iäkkäät

Iäkkäillä ( $\geq 65$ -vuotiailla) potilailla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa osoitettiin, että 25 mg:n annos suurensi  $\geq 75$ -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 kaniineilla 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 ilmaantuvuuden lisääntymistä rotilla ja hiiressä terapeutiseen annokseen nähden vähintään 110-kertaisilla annoksilla.

Maksakasvaimet liittyvät todennäköisesti jyrsijöillä spesifisesti esiintyvään entsyymi-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 hiiressä eikä rotilla kouristusherkkyyttä lisääviä ominaisuuksia intraperitoneaalisesti annettuina enintään 128 mg/kg annoksina.

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**

Mikrokiteinen selluloosa

Mannitoli

Povidoni 30

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Krospovidoni

Natriumstearyylifumaraatti

Magnesiumstearaatti

Steariinihappo

#### **Tabletin päällyste**

Hypromelloosi

Makrogoli

Titaanidioksidi (E171)

Talkki  
Keltainen rautaoksidi (E172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

OPA/Alu/PVC/Alu-läpipainopakkaus  
Pakkauskoot:  
7, 14, 28, 42, 56, 84, 98 tai 100 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7 MYYNTILUVAN HALTIJA**

Mylan AB  
PL 23033  
104 35 Tukholma  
Ruotsi

## **8 MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

35018

## **9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## **10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.10.2018