

**Produktresumé (SPC):** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

## 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 iakttas 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.

##### *Administreringssätt*

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 symtom 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 iakttas 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 iakttas 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.

#### *Pediatrisk 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 bröstmjölk. 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*
	Sällsynta	Mani/hypomani* Dessa symptom kan också bero på den underliggande sjukdomen (se avsnitt 4.4).
Förvirringstillstånd*		
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel
		Sömnhet
		Sömlöshet
	Mindre vanliga	Migrän
		Parestesi
		Restless legs-syndrom*
Sällsynta	Akatisi*	

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
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 fosfatas* (> 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet)
		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 till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## **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: NO6AX22

#### *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  $\alpha$ -,  $\beta$ -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 (inlärnt hjälplöshetstest, hopplöshetstest, 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 fasförbättring 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 behandlades 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-sömnen (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 utsättningsymtom med checklistan "Discontinuation Emergent Signs and Symptoms" (DESS) hos patienter med remitterad depression, inducerade Valdoxan inget utsättningsyndrom 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 resultatmåtten. Svarefrekvensanalys 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 utsättningsymtom efter att behandlingen med SSRI- eller SNRI-läkemedlet avbröts, både efter plötslig eller gradvis utsättning av den tidigare behandlingen. Dessa utsättningsymtom kan förväxlas med avsaknad av den tidigare nyttan av agomelatin.

Procentandelen patienter som uppvisade minst ett utsättningsymtom 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 %.

#### *Pediatrik 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 iakttas 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 låg 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, råtta 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 dräktig råtta.

Reproduktionsstudier på råtta 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 frånvaro av mutagen eller klastogen potential för agomelatin.

I karcinogenicitetsstudier inducerade agomelatin en ökad incidens av levertumörer hos råtta 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 råtta 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 råtta.

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

Första godkännandet: 19 februari 2009  
Förnyat godkännande: 13 november 2013

## 10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

07/2017

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu/>.