

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Valdoxan 25 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En filmovertrukket tablet indeholder 25 mg agomelatin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: hver tablet indeholder 61,84 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet [tablet].

Orange til gul, aflang, 9,5 mm lang, 5,1 mm bred filmovertrukket tablet med blåt firmalogo påtrykt den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Major depression (moderat til svær depression).

Valdoxan er indiceret til voksne.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis er 25 mg per os en gang dagligt ved sengetid.

Såfremt der ikke er opnået bedring af symptomerne efter to ugers behandling, kan dosis øges til 50 mg en gang dagligt, dvs. to tabletter a 25 mg indtaget samtidig ved sengetid.

Beslutningen om at øge dosis skal afvejes mod en højere risiko for stigning i aminotransferaser.

Enhver dosisøgning til 50 mg skal altid foretages ud fra den enkelte patients fordele og risici og med nøje overholdelse af monitorering af leverfunktionen.

Leverfunktionen bør kontrolleres hos alle patienter før initiering af behandling. Behandling bør ikke initieres, hvis aminotransferaser overstiger 3 X den øvre grænse for normalområdet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Under behandling bør aminotransferaser monitoreres jævnligt efter ca. 3 uger, 6 uger (afslutningen af den akutte fase), 12 uger og 24 uger (afslutningen af vedligeholdelsesfasen) og derefter ved klinisk indikation (se også pkt. 4.4). Behandling bør seponeres, hvis aminotransferaser overstiger 3 X den øvre grænse for normalområdet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Ved dosisøgning bør leverfunktionen kontrolleres med samme hyppighed som ved behandlingsstart.

Behandlingsvarighed

Patienter med depression bør behandles i en tilstrækkelig lang periode på mindst seks måneder for at sikre, at de er symptomfri.

Behandlingsskift fra SSRI/SNRI-antidepressiva til agomelatin

Patienter kan opleve seponeringssymptomer efter behandlingsstop med et SSRI/SNRI-antidepressivum.

Produktresuméet for det pågældende SSRI/SNRI skal kontrolleres for at undersøge, hvordan behandlingen kan seponeres, og dette undgås. Agomelatin kan initieres umiddelbart, mens dosis af et SSRI/SNRI nedtrappes (se pkt. 5.1).

Seponering af behandlingen

Det er ikke nødvendigt at nedtrappe dosis ved seponering af behandlingen.

Særlige populationer

Ældre

Virkningen og sikkerheden for agomelatin (25-50 mg/dag) er klarlagt hos ældre, depressive patienter (< 75 år). Der er ikke dokumenteret nogen virkning hos patienter \geq 75 år. Agomelatin bør derfor ikke anvendes af patienter i denne aldersgruppe (se pkt. 4.4 og 5.1). Dosisjustering er ikke nødvendig i relation til alder (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion er der ikke set relevante ændringer i agomelatins farmakokinetiske parametre. Der foreligger dog kun begrænsede kliniske data om brug af Valdoxan til patienter med alvorligt eller moderat nedsat nyrefunktion og svære depressive episoder. Der bør derfor udvises forsigtighed ved ordinerings af Valdoxan til disse patienter.

Nedsat leverfunktion

Valdoxan er kontraindiceret til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Valdoxans sikkerhed og virkning hos børn i alderen fra 2 år og opefter til behandling af svære depressive episoder er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data (se pkt. 4.4).

Det er ikke relevant at anvende Valdoxan hos børn fra fødslen frem til 2 år til behandling af svære depressive episoder.

Administration

Til oral anvendelse.

Valdoxan filmovertrukne tabletter kan tages uden for eller i forbindelse med et måltid.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Nedsat leverfunktion (dvs. levercirrose eller aktiv leversygdom) eller aminotransferaser, der overskrider 3 X den øvre grænse af normalen (se pkt. 4.2 og 4.4).

Samtidig brug af potente CYP1A2-hæmmere (fx fluvoxamin, ciprofloxacin) (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Monitorering af leverfunktion

Efter markedsføringen er der rapporteret tilfælde af leverskade, inklusive leverinsufficiens (få tilfælde blev undtagelsesvist rapporteret med fatalt udfald eller levertransplantation hos patienter med hepatiske risikofaktorer), forhøjelse af leverenzymet ud over 10 gange den øvre grænse for normalområdet, hepatitis og gulsot hos patienter behandlet med Valdoxan (se pkt. 4.8). De fleste tilfælde forekom i løbet af de første måneder af behandlingen. Mønsteret for leverbeskadigelse er hovedsagelig hepatocellulært med serum-aminotransferaser, der sædvanligvis vender tilbage til normale niveauer ved seponering af Valdoxan.

Der bør udvises forsigtighed før initiering af behandling og tæt overvågning bør udføres under hele behandlingsperioden hos alle patienter, især ved tilstedeværelse af risikofaktorer for leverskade eller ved samtidig behandling med lægemidler, der er forbundet med risiko for leverskade.

- *Før initiering af behandling*

Der bør kun ordineres behandling med Valdoxan efter omhyggelig afvejning af fordele og risici hos patienter med risikofaktorer for leverskade f.eks.:

- fedme/overvægt/ikke-alkoholisk fedtleverlidelse, diabetes,
- alkoholrelateret sygdom og/eller væsentligt alkoholforbrug

og hos patienter, der samtidig får lægemidler, der er forbundet med risiko for leverskade.

Der bør foretages undersøgelse af leverfunktionen ved baseline hos alle patienter og behandling bør ikke initieres hos patienter med baselineværdier for ALAT og/eller ASAT, der er > 3 X den øvre grænse for normalområdet (se pkt. 4.3).

Der bør udvises forsigtighed, når Valdoxan administreres til patienter, der før behandling har forhøjede aminotransferaser (> den øvre grænse inden for normalområdet og ≤3 X den øvre grænse for normalområdet).

- Hyppighed for undersøgelser af leverfunktion

- før initiering af behandling

- og:

- efter omkring 3 uger,
- efter omkring 6 uger (afslutning af den akutte fase),
- efter omkring 12 og 24 uger (afslutning af vedligeholdelsesfasen)
- derefter, når det er klinisk indiceret.

- Når dosis øges, skal undersøgelse af leverfunktionen igen foretages med samme hyppighed som ved initiering af behandlingen.

Enhver patient, der udvikler forhøjede serumaminotransferaser, bør have undersøgelserne af leverfunktionen gentaget inden for 48 timer.

- *Under behandlingsperioden*

Valdoxanbehandling bør øjeblikkeligt seponeres hvis:

- patienten udvikler symptomer eller tegn på en potentiel leverskade (såsom mørkfarvet urin, lysfarvet afføring, gulfarvning af hud/øjne, smerter i højre side af øvre abdomen, nyopstået vedvarende og uforklarlig træthed)
- stigning i serumaminotransferaser overstiger 3 X den øvre grænse for normalområdet.

Efter seponering af Valdoxanbehandling bør undersøgelser af leverfunktionen gentages indtil serumaminotransferaser vender tilbage det normale niveau.

Anvendelse til pædiatrisk population

Valdoxan bør ikke anvendes til behandling af depression hos patienter under 18 år, da Valdoxans sikkerhed og virkning ikke er påvist hos denne aldersgruppe. I kliniske studier sås selvmordsadfærd (selvmordsforsøg og selvmordstanker) og fjendtlighed (overvejende aggressivitet, oppositionel adfærd og vrede) hyppigere hos børn og unge, der fik andre antidepressiva, end hos dem, der fik placebo (se pkt. 4.2).

Ældre personer

Der er ikke dokumenteret nogen virkning af agomelatin hos patienter ≥ 75 år, hvorfor agomelatin ikke bør anvendes til patienter i denne aldersgruppe (se også pkt. 4.2 og 5.1).

Anvendelse til ældre personer med demens

Valdoxan bør ikke anvendes til behandling af major depression hos ældre patienter med demens, da Valdoxans sikkerhed og virkning ikke er påvist hos disse patienter.

Bipolar sygdom/mani/hypomani

Valdoxan bør anvendes med forsigtighed til patienter med bipolar sygdom, mani eller hypomani i anamnesen, og lægemidlet skal seponeres hos patienter, der udvikler maniske symptomer (se pkt. 4.8).

Selvord/selvordstanker

Depression sættes i forbindelse med en øget risiko for selvmordstanker, selvpåført skade og selvmord (selvmordsrelaterede hændelser). Risikoen foreligger, indtil der er opnået signifikant remission. Da der muligvis ikke opstår bedring i løbet af de første ugers behandling, bør patienterne overvåges nøje, indtil bedringen indtræffer. Generelt viser den kliniske erfaring, at risikoen for selvmord kan øges i de tidlige faser af bedringen.

Patienter med selvmordsrelaterede hændelser i anamnesen samt patienter, som udviser en signifikant grad af selvmordstanker inden påbegyndelse af behandlingen, vides at have større risiko for selvmordstanker eller selvmordsforsøg, og de skal overvåges nøje under behandlingen. En metaanalyse af placebokontrollerede kliniske studier med antidepressiva hos voksne patienter med psykiske forstyrrelser viste en øget risiko for selvmordsadfærd hos patienter under 25 år, der fik antidepressiva, sammenlignet med patienter, der fik placebo.

Behandlingen skal derfor ledsages af nøje overvågning af patienterne og særligt patienter i højrisikogruppen, især i starten af behandlingen og ved dosisændringer. Patienten (og patientens omsorgspersoner) skal orienteres om at holde øje med tegn på klinisk forværring, selvmordsadfærd eller selvmordstanker samt usædvanlige ændringer i patientens adfærd og om straks at søge lægehjælp, hvis disse symptomer opstår.

Kombination med CYP1A2-hæmmere (se pkt. 4.3 og 4.5)

Der bør udvises forsigtighed ved ordination af Valdoxan sammen med moderate CYP1A2-hæmmere (fx propranolol, enoxacin), da det kan føre til øget eksponering for agomelatin.

Lactoseintolerans

Valdoxan indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en sjælden form af arvelig lactasemangel (*Lapp Lactase deficiency*) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktioner, der muligvis påvirker agomelatin

Agomelatin omdannes hovedsageligt via CYP1A2 (90%) og via CYP2C9/19 (10%). Lægemidler, der reagerer med disse isoenzymer, kan nedsætte eller øge agomelatins biotilgængelighed.

Fluvoxamin, som er en potent CYP1A2- og en moderat CYP2C9-hæmmer, hæmmer omsætningen af agomelatin markant, hvilket fører til en stigning med faktor 60 (interval 12-412) i eksponeringen for agomelatin.

Samtidig administration af Valdoxan og potente CYP1A2-hæmmere (fx fluvoxamin og ciprofloxacin) er derfor kontraindiceret.

Kombination af agomelatin med østrogener (moderate CYP1A2-hæmmere) fører til en flere gange større eksponering for agomelatin. Selv om der ikke opstod specifikke tegn på kompromitteret sikkerhed hos de 800 patienter, der fik agomelatin i kombination med et østrogen, bør der udvises forsigtighed ved ordination af agomelatin sammen med andre moderate CYP1A2-hæmmere (fx propranolol, enoxacin), indtil der er opnået mere erfaring (se pkt. 4.4).

Rifampicin, der inducerer alle tre CYP-isoenzymer, der er involveret i metabolismen af agomelatin, kan nedsætte biotilgængeligheden af agomelatin.

Rygning inducerer CYP1A2 og er vist at nedsætte biotilgængeligheden af agomelatin, især hos storrygere (≥ 15 cigaretter/dag) (se pkt. 5.2).

Agomelatins mulige påvirkning af andre lægemidler

Agomelatin inducerer ikke CYP-isoenzymer *in vivo*. Agomelatin hæmmer ikke CYP1A2 *in vivo* eller de øvrige CYP-isoenzymer *in vitro*. Agomelatin påvirker derfor ikke eksponeringen for lægemidler, der metaboliseres af CYP.

Lægemidler, der binder med høj affinitet til plasmaprotein

Agomelatin påvirker ikke frie koncentrationer af lægemidler, der binder med høj affinitet til plasmaproteiner eller omvendt.

Andre lægemidler

Der er ikke påvist farmakokinetisk eller farmakodynamisk interaktion med følgende lægemidler, som kan ordineres sammen med Valdoxan, hos målpopulationen i kliniske fase I-studier: Benzodiazepiner, lithium, paroxetin, fluconazol og theophyllin.

Alkohol

Det frarådes at kombinere Valdoxan og alkohol.

Elektrokonvulsiv terapi (ECT)

Der er ikke erfaring med samtidig brug af agomelatin og ECT. Dyrestudier har ikke påvist krampefremkaldende egenskaber (se pkt. 5.3). Det anses derfor for usandsynligt, at samtidig behandling med ECT og Valdoxan skulle få kliniske konsekvenser.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstækkelige data (mindre end 300 graviditeter) fra anvendelse af agomelatin til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår drægtighed, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Som en forsigtighedsforanstaltning bør Valdoxan undgås under graviditet.

Amning

Det vides ikke, om agomelatin/metabolitter udskilles i human mælk. Tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data hos dyr har vist, at agomelatin/metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Der skal tages beslutning om at ophøre med amning eller at seponere/afstå fra behandling med Valdoxan under hensyntagen til fordelene for barnet ved amning og fordelene ved behandling for kvinden.

Fertilitet

Reproduktionsstudier med rotter og kaniner indikerede ingen virkninger af agomelatin på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Da svimmelhed og søvnighed er almindelige bivirkninger, skal patienten advares om at udvise forsigtighed i trafikken og ved betjening af maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Over 8.000 depressive patienter har fået Valdoxan i kliniske studier.

Bivirkningerne var sædvanligvis milde eller moderate og indtrådte i løbet af de første to ugers behandling. De mest almindelige bivirkninger var hovedpine, kvalme og svimmelhed.

Disse bivirkninger var sædvanligvis forbigående og medførte ikke generelt behandlingsophør.

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne i tabellen nedenfor er bivirkninger, der er observeret i placebo-kontrollerede og aktivt-kontrollerede kliniske studier.

Bivirkninger er opstillet nedenfor efter frekvens ud fra følgende klassifikation: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældnen ($\geq 1/10.000$ til

<1/1.000), meget sjælden (<1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Frekvensen er ikke justeret for placebo.

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Angst
		Unormale drømme*
	Ikke almindelig	Selvordstanker eller selvmordsadfærd (se pkt. 4.4)
		Agitation og beslægtede symptomer* (såsom irritabilitet og rastløshed)
		Aggressivitet *
		Mareridt *
		Mani/hypomani *
Disse symptomer kan også skyldes den underliggende sygdom (se pkt. 4.4).		
Konfusionstilstand*		
Sjælden	Hallucinationer*	
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Svimmelhed
		Søvnighed
		Insomni
	Ikke almindelig	Migræne
		Paræstesier
		Restless leg syndrom*
Sjælden	Akatisi*	
Øjne	Ikke almindelig	Uskarpt syn
Øre og labyrint	Ikke almindelig	Tinnitus*
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Kvalme
		Diaré
		Obstipation
		Abdominalmerter
		Opkastninger *
Lever og galdeveje	Almindelig	Forhøjede ALAT- og/eller ASAT-værdier (i kliniske afprøvninger er der set stigninger > 3 x øvre grænse for normalområdet i ALAT og ASAT hos 1,2 % af patienterne i agomelatin-gruppen med 25 mg daglig og hos 2,6 % på 50 mg daglig vs. 0,5 % for placebo-gruppen)
	Ikke almindelig	Forhøjet gamma-glutamyltransferase* (GGT) (> 3 x øvre grænse for normalområdet)
	Sjælden	Hepatitis
		Forhøjet alkalisk fosfatase* (> 3 x øvre grænse for normalområdet)
		Leverinsufficiens*(1)
		Gulsot*

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Hyperhidrose
		Eksem
		Pruritus*
		Urticaria*
	Sjælden	Erytematøst udslæt Ansigtssødem og angioødem*
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Rygsmarter
Nyrer og urinveje	Sjælden	Urinretention*
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Træthed
Undersøgelser	Almindelig	Vægtstigning*
	Ikke almindelig	Vægttab*

* Hyppighed estimeret ud fra kliniske studier for spontant indberettede bivirkninger

(1) Få tilfælde blev undtagelsesvist rapporteret med fatalt udfald eller levertransplantation hos patienter med hepatiske risikofaktorer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Der er begrænset erfaring med overdosering af agomelatin. Ved overdosering af agomelatin er der indberettet smerter i epigastriet, døsighed, træthed, agitation, angst, spænding, svimmelhed, cyanose og utilpashed.

En person, der havde indtaget 2.450 mg agomelatin, kom sig spontant uden kardiovaskulære og biologiske forstyrrelser.

Behandling

Der kendes ingen specifik antidot mod agomelatin. Behandlingen af en overdosis bør bestå i behandling af de kliniske symptomer og standardovervågning. Medicinsk opfølgning på specialafdeling anbefales.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoanaleptika, Andre antidepressiva, ATC-kode: N06AX22

Virkningsmekanisme

Agomelatin er en melatonerg agonist (MT₁- og MT₂-receptorer) og en 5-HT_{2C}-antagonist. Undersøgelser af binding viser, at agomelatin ikke påvirker optagelsen af monoamin og ikke har affinitet til α-, β-adrenerge, histaminerger, kolinerger, dopaminerger og benzodiazepinreceptorer. Agomelatin resynkroniserer døgnrytmen i dyremodeller vedrørende døgnrytmeforstyrrelser. Agomelatin øger frigivelsen af noradrenalin og dopamin, specifikt i cortex frontalis, og har ingen indflydelse på niveauet af ekstracellulær serotonin.

Farmakodynamisk virkning

Agomelantin udviste en antidepressiv-lignende virkning i dyremodeller for depression (tillært hjælpeløshedstest, fortvivlelsestest, kronisk lettere stress) samt i modeller med desynkroniseret døgnrytme og modeller forbundet med stress og angst.

Hos mennesker har Valdoxan positive faseændrende egenskaber, idet det fremskynder indsovningstid, fald i legemstemperatur og frigivelse af melatonin.

Klinisk virkning og sikkerhed

Valdoxans virkning og sikkerhed ved moderat til svær depression er undersøgt i et klinisk program med 7.900 patienter behandlet med Valdoxan.

Der er foretaget ti placebokontrollerede studier til undersøgelse af Valdoxans virkning på kort sigt på major depression hos voksne med fast dosis og/eller dosis-optitrering. Ved behandlingens afslutning (efter 6 eller 8 uger) sås en signifikant effekt af agomelatin 25-50 mg i 6 af de ti kortvarige dobbeltblinde, placebokontrollerede studier. Det primære endepunkt var ændring i HAMD-17 score fra baseline. Agomelatin adskilte sig ikke fra placebo i to studier, hvor der var assay-følsomhed for det aktive kontrolstof, paroxetin eller fluoxetin. Agomelatin blev ikke sammenlignet direkte med paroxetin og fluoxetin, da disse komparatorer blev tilføjet for at sikre assay-følsomhed af studierne. I to andre studier var det ikke muligt at udlede en konklusion, da de aktive kontrolstoffer, paroxetin eller fluoxetin, ikke adskilte sig fra placebo. I disse studier var det dog ikke tilladt at øge startdosis af enten agomelatin, paroxetin eller fluoxetin, selv om responset ikke var tilstrækkelig.

Der blev også observeret effekt hos mere alvorligt depressive patienter (baseline HAM-D \geq 25) i alle positive placebokontrollerede studier.

Responstraterne var statistisk set signifikant højere med Valdoxan sammenlignet med placebo. Superioritet (2 studier) eller non-inferioritet (4 studier) er vist i seks ud af syv effektstudier i den heterogene population af depressive voksne patienter versus SSRI/SNRI (sertralin, escitalopram, fluoxetin, venlafaxin eller duloxetin). Den antidepressive virkning blev målt med HAMD-17 score enten som primært eller sekundært endepunkt.

Vedvarende antidepressiv effekt blev påvist i et studie vedrørende forebyggelse af recidiv. Patienter, der responderede på 8/10 ugers akut behandling med Valdoxan 25-50 mg en gang dagligt i et ublindet studie blev randomiseret til enten Valdoxan 25-50 mg en gang dagligt eller placebo i yderligere 6 måneder. Valdoxan 25-50 mg en gang dagligt viste et statistisk signifikant bedre resultat sammenlignet med placebo ($p=0,0001$) for det primære effektmål, dvs. forebyggelse af recidiverende depression målt som tid til recidiv. Incidensen af recidiv i den seks måneders, dobbeltblinde opfølgingsperiode var 22% og 47% for hhv. Valdoxan og placebo.

Valdoxan ændrede ikke årvågenhed og hukommelse i dagtimerne hos raske forsøgspersoner. Hos depressive patienter forlængede Valdoxan 25 mg den dybe søvn (*Slow Wave Sleep*) uden at ændre mængden af REM-søvn (*Rapid Eye Movement*) eller REM-latenstiden. Valdoxan 25 mg forkortede også indsovningstid og tid til laveste hjertefrekvens. Fra første behandlingsuge opnåede patienterne ifølge egen vurdering signifikant forbedring af indsovningstid og søvnkvalitet uden klodsethed i dagtimerne.

Hos patienter med depression i remission har en specifik komparativ undersøgelse af seksuel dysfunktion vist en numerisk tendens (ikke statistisk signifikant) til mindre seksuel dysfunktion under behandlingen med Valdoxan end med venlafaxin ved måling af seksualdrift, ophidselse og orgasme ud fra scoringen på *Sex Effects Scale* (SEAFX). Analysen af de samlede resultater fra undersøgelser baseret på *Arizona Sexual Experience Scale* (ASEX) viste, at Valdoxan ikke var forbundet med seksuel dysfunktion. Raske forsøgspersoner bevarede seksualfunktionen med Valdoxan sammenlignet med paroxetin.

Valdoxan havde en neutral virkning på hjertefrekvens og blodtryk i kliniske studier.

I en undersøgelse designet til at vurdere seponeringssymptomer ved hjælp af *Discontinuation Emergent Signs and Symptoms* (DESS-) tjeklisten hos patienter med remitteret depression inducerede Valdoxan ikke seponeringssyndrom efter brat behandlingsstop.

I undersøgelser hos raske forsøgspersoner har Valdoxan intet potentiale for misbrug målt på en specifik visuel analog skala eller ud fra *Addiction Research Center Inventory* (ARCI) 49-tjeklisten. En placebo-kontrolleret 8-ugers studie med agomelatin 25-50 mg/dag hos ældre depressive patienter (≥ 65 år, N=222, hvoraf 151 fik agomelatin) påviste en statistisk signifikant forskel på 2,67 point i HAM-D total score, det primære udfald. Analyse af respondentrater favoriserede agomelatin. Der blev ikke observeret nogen forbedring hos meget ældre patienter (≥ 75 år, N=69, hvoraf 48 fik agomelatin). Tolerabiliteten af agomelatin hos ældre patienter var sammenlignelig med den, der ses hos yngre voksne.

Et specifikt, kontrolleret, 3-ugers studie er udført hos patienter med major depression og utilstrækkelig bedring med paroxetin (et SSRI) eller venlafaxin (et SNRI). Ved behandlingsskift fra disse antidepressiva til agomelatin opstod der seponeringssymptomer efter behandlingsophør med et SSRI/SNRI-antidepressivum, både efter brat seponering og efter trinvis seponering af den tidligere behandling. Disse seponeringssymptomer kan forveksles med manglende tidlig agomelatin-virkning. Procentdelen af patienter med mindst ét seponeringssymptom én uge efter behandlingsstop med SSRI/SNRI var lavere i gruppen med langsom nedtrapning (gradvis seponering af tidligere SSRI/SNRI i løbet af 2 uger) end i gruppen med hurtig nedtrapning (gradvis seponering af tidligere SSRI/SNRI i løbet af 1 uge) og i gruppen med brat behandlingsskift (brat behandlingsophør): henholdsvis 56,1 %, 62,6 % og 79,8 %.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Valdoxan i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af svære depressive episoder (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption og biotilgængelighed

Agomelatin absorberes hurtigt og godt ($\geq 80\%$) efter oral administration. Absolut biotilgængelighed er lav ($< 5\%$ efter terapeutiske orale doser) og med betydelig interindividuel variation. Biotilgængeligheden er højere hos kvinder end hos mænd. Biotilgængeligheden forhøjes ved indtagelse af orale kontrceptiva og nedsættes af rygning. Maksimal plasmakoncentration nås i løbet af 1-2 timer.

Inden for det terapeutiske dosisinterval stiger systemisk eksponering for agomelatin proportionalt med dosis. Ved højere doser indtræder mætning efter første passage. Indtagelse af føde (standardmåltid eller måltid med højt fedtindhold) påvirker ikke biotilgængelighed eller absorptionshastighed. Variabiliteten øges ved indtagelse af fedtholdig kost.

Fordeling

Fordelingsvolumen ved steady-state er ca. 35 l. Plasmaproteinbindingen er 95% uafhængigt af koncentrationen og ændres ikke med alder eller hos patienter med nedsat nyrefunktion, men den frie fraktion fordobles hos patienter med nedsat leverfunktion.

Biotransformation

Efter oral administration metaboliseres agomelatin hurtigt, primært af leverenzymet CYP1A2. Isoenzymerne CYP2C9 og CYP2C19 er også involveret, men kun i ringe grad. De største metabolitter, hydroxyleret og demetyleret agomelatin, er ikke aktive, og de konjugeres hurtigt og udskilles i urinen.

Elimination

Elimination sker hurtigt, den gennemsnitlige halveringstid i plasma er 1-2 timer, og clearance er høj (ca. 1.100 ml/min) og sker hovedsagligt via stofskiftet.

Udskillelse sker hovedsagligt gennem urinen (80%) og i form af metabolitter, og kun ringe mængder uomdannet stof kan genfindes i urinen.

Farmakokinetikken påvirkes ikke af gentagne doser.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke set relevante ændringer i farmakokinetiske parametre hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (n=8, enkeltdosis 25 mg), men der skal udvises forsigtighed hos patienter med alvorligt eller moderat nedsat nyrefunktion, da der kun foreligger begrænsede kliniske data om disse patienter (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

I et specifikt studie hos cirrosepatienter med kronisk mildt (Child-Pugh type A) eller moderat (Child-Pugh type B) nedsat leverfunktion, steg eksponeringen for agomelatin 25 mg betydeligt (hhv. 70 og 140 gange) sammenlignet med matchede kontrolpersoner (alder, vægt og rygevaner) uden leverproblemer (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Ældre

I et farmakokinetisk studie med ældre patienter (≥ 65 år) blev det vist, at ved en dosis på 25 mg var middel AUC og middel C_{max} omkring 4 gange og 13 gange højere hos patienter ≥ 75 år sammenlignet med patienter < 75 år. Det totale antal patienter, der fik 50 mg, var for lavt til at drage nogen konklusioner. Dosistilpasning er ikke nødvendig hos ældre patienter.

Etniske grupper

Der foreligger ingen data om racemæssig påvirkning af agomelatins farmakokinetik.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Hos mus, rotter og aber observeredes sedative virkninger efter en enkelt og gentagen administration af høje doser.

Hos gnavere sås en markant induktion af CYP2B og en moderat induktion af CYP1A og CYP3A fra 125 mg/kg/døgn, mens induktionen hos aber var beskeden for CYP2B og CYP3A med 375 mg/kg/døgn. Der sås ingen levertoksicitet i undersøgelser af gentagen dosistoksicitet hos gnavere og aber.

Agomelatin passerer placenta og går over i fostre hos gravide rotter.

I reproduktionsstudier hos rotter og kaniner havde agomelatin ingen virkning på fertilitet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen og den postnatale udvikling.

I et standardbatteri af *in vitro*- og *in vivo*-genotoksiske studier påvist hverken mutagent eller klastogent potentiale for agomelatin.

I karcinogenicitetsstudier inducerede agomelatin en stigning i incidensen af levertumorer hos rotter og mus ved en dosis, der var mindst 110 gange højere end den terapeutiske dosis. Levertumorer er højst sandsynligt forbundet med gnavernes specifikke enzyminduktion. Hyppigheden af godartede fibroadenomer i mammae hos rotter steg ved høj eksponering (60 gange højere end den terapeutiske dosis), men lå inden for kontrolgruppens interval.

Undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi viste ingen virkning af agomelatin på strømmen gennem den hurtige kaliumkanal (HERG) eller på Purkinje-cellers aktionspotentiale hos hunde. Agomelatin viste ikke krampefremkaldende egenskaber ved intraperitoneale doser på op til 128 mg/kg i mus og rotter.

Der blev ikke observeret nogen virkninger af agomelatin på unge dyrs adfærd eller, visuelle og reproduktive funktion. Der var lette ikke-dosisafhængige fald i legemsvægt relateret til de farmakologiske egenskaber og nogle mindre virkninger på reproduktionskanalen hos hanner uden nogen forringelse af reproduktionsevnen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne:

- Lactosemonohydrat
- Majsstivelse
- Povidon K 30
- Natriumstivelsesglycolat type A
- Stearinsyre
- Magnesiumstearat
- Kolloid vandfri silica

Filmovertræk:

- Hypromellose
- Jernoxid, gul (E172)
- Glycerol
- Macrogol 6000
- Magnesiumstearat
- Titandioxid (E171)

Blækket indeholder shellac, propylenglycol og indigocarmin (E132).

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/PVC blisterkort pakket i karton (kalender).
Pakninger a 14, 28, 56, 84 og 98 filmovertrukne tabletter.
Pakninger a 100 filmovertrukne tabletter til hospitalsbrug.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. februar 2009

Dato for seneste fornyelse af tilladelsen: 13. november 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

MM/ÅÅÅÅ

Yderligere oplysninger om Valdoxan findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Les Laboratoires Servier Industrie, 905, route de Saran - 45520 Gidy, Frankrig
Servier (Ireland) Industries Ltd, Gorey Road - Arklow - Co. Wicklow, Irland
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A., ul. Annopol 6B - 03-236 Warszawa, Polen
Laboratorios Servier, S.L, Avda. de los Madroños, 33 -28043 Madrid, Spanien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur;
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Før lancering i medlemslandet skal indehaveren af markedsføringstilladelsen blive enig med den relevante nationale myndighed om form og indhold af vejledningen for læger i ordination af Valdoxan.

Ved og efter lancering skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at alle læger, som forventes at ordinere eller anvende Valdoxan, forsynes med opdateret informationsmateriale med følgende indhold:

- Produktresumé
- Vejledning for læger i ordination af Valdoxan, inklusive et skema for monitorering af leverfunktionen.

Vejledningen for læger i ordination af Valdoxan skal orientere om følgende centrale punkter:

- Nødvendigheden af at informere patienterne om den potentielle risiko for forhøjede aminotransferaser, risikoen for leverbeskadigelse og for interaktioner med potente CYP1A2-hæmmere (f.eks. fluvoxamin, ciprofloxacin);
- Nødvendigheden af at kontrollere leverfunktionen hos alle patienter før initiering af behandling og derefter regelmæssigt efter ca. 3 uger, 6 uger (afslutningen af den akutte fase), 12 uger og 24 uger (afslutningen af vedligeholdelsesfasen) og derefter, når det er klinisk indiceret;
- Nødvendigheden af at kontrollere leverfunktionen ved dosisøgning med samme hyppighed som ved behandlingsstart.
- Vejledning i tilfælde af kliniske symptomer på leverdysfunktion;
- Vejledning i tilfælde af abnorme leverfunktionsanalyser;
- Advarsel om, at der skal udvises forsigtighed, når behandlingen gives til patienter, der har forhøjede aminotransferaser før behandlingen ($>$ den øvre grænse for normalområdet og ≤ 3 gange den øvre grænse for normalområdet);
- Advarsel om, at der skal udvises forsigtighed, når behandlingen gives til patienter med risikofaktorer for leverskade, f.eks. adipositas/overvægt/ikke-alkoholisk fedtlever, diabetes, alkoholrelateret sygdom og/eller et stort alkoholforbrug eller ved samtidig behandling med lægemidler, der forbindes med risiko for leverskade;
- Kontraindiceret hos patienter med nedsat leverfunktion (dvs. levercirrose eller aktiv leversygdom);
- Kontraindiceret hos patienter med aminotransferaser, der overstiger 3 X den øvre grænse for normalområdet;
- Kontraindiceret hos patienter i samtidig behandling med potente CYP1A2-hæmmere.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal aftale formatet og indholdet af en patienthåndbog med de nationale myndigheder.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle læger, der forventes at ordinere eller anvende Valdoxan, har patienthåndbøger til rådighed til udlevering til de patienter, der får ordineret dette lægemiddel.

Patienthåndbogen skal indeholde følgende hovedbudskaber:

- Information om risikoen for leverreaktioner og kliniske tegn på leverproblemer
- Vejledning i planen for overvågning af leverfunktion
- Påmindelse om blodprøvetagning.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Valdoxan 25 mg filmovertrukne tabletter
Agomelatin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 25 mg agomelatin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14	filmovertrukne tabletter
28	filmovertrukne tabletter
56	filmovertrukne tabletter
84	filmovertrukne tabletter
98	filmovertrukne tabletter
100	filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til indtagelse gennem munden.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

[EU/1/08/499/002] 14 filmovertrukne tabletter
[EU/1/08/499/003] 28 filmovertrukne tabletter
[EU/1/08/499/005] 56 filmovertrukne tabletter
[EU/1/08/499/006] 84 filmovertrukne tabletter
[EU/1/08/499/007] 98 filmovertrukne tabletter
[EU/1/08/499/008] 100 filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Valdoxan 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Valdoxan 25 mg tabletter
Agomelatin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Les Laboratoires Servier

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MAN
TIR
ONS
TOR
FRE
LØR
SØN

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Valdoxan 25 mg filmovertrukne tabletter Agomelatin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apoteketspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Valdoxan til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apoteketspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Valdoxan
3. Sådan skal De tage Valdoxan
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Valdoxan indeholder det aktive stof agomelatin. Det tilhører en gruppe medicin, der kaldes antidepressiva, og De har fået Valdoxan til behandling af en depression. Valdoxan anvendes til voksne.

En depression er en vedholdende forstyrrelse af sindsstemningen, der påvirker dagligdagen. Symptomerne på en depression er forskellige hos forskellige personer, men vil ofte omfatte en uhyre tristhed, en følelse af ikke at slå til, manglende lyst til at gøre selv det, man bedst kan lide, søvnforstyrrelser, en fornemmelse af at køre på nedsat kraft, angst og vægtforandringer. De forventede fordele af Valdoxan er at reducere og gradvist fjerne symptomer relateret til Deres depression.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Valdoxan

Tag ikke Valdoxan

- hvis De er allergisk over for agomelatin eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- **hvis De har leverproblemer (nedsat leverfunktion).**
- hvis De tager fluvoxamin (et andet middel mod depression) eller ciprofloxacin (et antibiotikum).

Advarsler og forsigtighedsregler

Der kan være grunde til, at Valdoxan ikke er det rette lægemiddel til Dem:

- Hvis De tager medicin, som vides at påvirke leveren. Spørg lægen til råds om, hvilken medicin det drejer sig om.
- Hvis De lider af fedme eller er overvægtig, så spørg lægen til råds.
- Hvis De har sukkersyge (diabetes), så spørg lægen til råds.
- Hvis De har forhøjede leverenzymen før behandlingen, vil Deres læge beslutte, om Valdoxan er den rette medicin for Dem.

- Hvis De har bipolar sygdom, har haft eller får maniske symptomer (en periode med unormalt overspændt eller opstemt sindstilstand). Tal med lægen, inden De begynder at tage denne medicin, eller inden De fortsætter med at tage den (se også punkt 4, "Bivirkninger").
- Hvis De lider af demens, vil Deres læge undersøge Dem for at vurdere, om Valdoxan er det rigtige lægemiddel for Dem.

Under Deres behandling med Valdoxan:

For at forebygge mulige alvorlige leverproblemer:

- Deres læge bør have kontrolleret, at Deres lever fungerer korrekt **inden De starter behandlingen**. Nogle patienter kan få forhøjede leverenzymmer i blodet under behandling med Valdoxan. Derfor bør opfølgende undersøgelser foretages på følgende tidspunkter:

	Før behandling eller ved øgning af dosis	Efter ca. 3 uger	Efter ca. 6 uger	Efter ca. 12 uger	Efter ca. 24 uger
Blodprøver	✓	✓	✓	✓	✓

Ud fra en evaluering af disse undersøgelser vil lægen afgøre, om De bør fortsætte med at bruge Valdoxan eller ej (se også punkt 3, 'Sådan skal De tage Valdoxan').

Vær særlig opmærksom på tegn og symptomer, der tyder på at Deres lever måske ikke fungerer korrekt.

Hvis De observerer nogen af følgende tegn og symptomer på problemer med leveren: **Usædvanlig mørkfarvning af urinen, lys afføring, gulfarvning af hud/øjne, smerter øverst til højre i maven, usædvanlig træthed (især i forbindelse med andre af ovennævnte symptomer), så rådfør Dem hurtigst muligt med lægen, der måske vil råde Dem til at holde op med at tage Valdoxan.**

Det er ikke dokumenteret, at Valdoxan virker hos patienter i alderen 75 år og ældre. Valdoxan bør derfor ikke anvendes til disse patienter.

Selvmodstanker og forværring af depressionen

Under en depression kan man af og til tænke på at skade sig selv eller begå selvmord. Disse tanker kan forekomme oftere i starten af behandlingen med antidepressiv medicin, da det varer nogen tid, inden det virker, normalt omkring to uger, men nogle gange længere.

De kan være mere tilbøjelig til at få disse tanker:

- hvis De tidligere har haft selvmordstanker eller tænkt på at skade Dem selv.
- hvis De er en yngre person. Oplysninger fra kliniske studier har vist en øget risiko for selvmordsadfærd hos yngre personer under 25 år med psykiske lidelser og i behandling med et middel mod depression.

Hvis De på noget tidspunkt tænker på at skade Dem selv eller begå selvmord, skal De straks kontakte lægen eller skadestuen.

Det kan være en hjælp at fortælle en pårørende eller en ven, at De er deprimeret, og bede dem læse denne indlægsseddel. De kan f.eks. bede dem sige til, hvis de mener, at Deres depression er blevet værre, eller hvis de er bekymrede over ændringer i Deres opførsel.

Børn og unge

Valdoxan er ikke beregnet til brug hos børn og unge (under 18 år).

Brug af anden medicin sammen med Valdoxan

Fortæl altid lægen eller på apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

De må ikke tage Valdoxan sammen med visse andre lægemidler (se også under 'Tag ikke Valdoxan' i punkt 2): fluvoxamin (et andet middel mod depression) og ciprofloxacin (et antibiotikum) kan ændre den forventede koncentration af agomelatin i Deres blod.

Vær opmærksom på at fortælle det til lægen, hvis De tager et eller flere af følgende slags medicin: propranolol (en betablokker, der anvendes til behandling af forhøjet blodtryk) og enoxacin (antibiotikum), og hvis De ryger flere end 15 cigaretter dagligt.

Brug af Valdoxan sammen med alkohol

De frarådes at indtage alkohol, mens De er i behandling med Valdoxan.

Graviditet

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel.

Amning

Tal med Deres læge, hvis De ammer eller har planer om at amme, da De bør holde op med at amme, mens De tager Valdoxan.

Spørg Deres læge eller apoteket til råds, før De tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

De vil muligvis opleve svimmelhed eller søvnighed, hvilket kan påvirke evnen til at køre bil og arbejde med værktøj eller maskiner. De må derfor kun færdes i trafikken eller arbejde med maskiner, hvis Deres reaktionsevne er normal.

Valdoxan indeholder lactose

Hvis Deres læge har oplyst Dem om, at De ikke kan tåle visse sukkerarter, bør De kontakte lægen, før De tager Valdoxan.

3. Sådan skal De tage Valdoxan

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis Valdoxan er 1 tablet (25 mg) ved sengetid. I visse tilfælde kan lægen ordinere en højere dosis (50 mg), dvs. to tabletter, som skal tages samtidig ved sengetid.

Hos de fleste mennesker begynder Valdoxan at virke mod symptomer på depression i løbet af 2 ugers behandling. Lægen kan fortsætte med at give Dem Valdoxan, efter De har fået det bedre, for at forebygge, at depressionen vender tilbage.

Deres depression bør behandles i en tilstrækkelig lang periode på mindst 6 måneder for at sikre, at De er symptomfri.

Selv om De får det bedre, må De ikke holde op med at tage medicinen undtagen på lægens anbefaling.

Valdoxan er beregnet til indtagelse gennem munden. Tabletten skal synkes hel med et glas vand. Valdoxan kan tages alene eller sammen med et måltid.

Sådan skiftes fra et lægemiddel mod depression (SSRI/SNRI) til Valdoxan

Hvis Deres læge ændrer Deres tidligere lægemiddel mod depression fra et SSRI eller SNRI til Valdoxan, vil lægen vejlede Dem i, hvordan De skal stoppe med det tidligere lægemiddel, når De starter med Valdoxan.

De kan opleve abstinenssymptomer i nogle uger i forbindelse med, at De stopper med det tidligere lægemiddel, selv hvis dosis af det tidligere lægemiddel mod depression gradvist reduceres.

Abstinenssymptomerne omfatter: svimmelhed, følelsesløshed, søvnforstyrrelser, uro eller angst,

hovedpine, kvalme, opkastning og rysten. Disse symptomer er sædvanligvis lette til moderate og forsvinder spontant inden for nogle få dage.

Hvis Valdoxan-behandlingen startes, mens dosis af det tidligere lægemiddel nedtrappes, må mulige abstinenssymptomer ikke forveksles med manglende tidlig virkning af Valdoxan.

Tal med lægen om, hvordan De bedst kan stoppe med det tidligere lægemiddel mod depression, når De starter med Valdoxan.

Kontrol af leverfunktionen (se også punkt 2):

Deres læge vil udføre laboratorieundersøgelser for at kontrollere, at Deres lever fungerer korrekt før De starter behandlingen og derefter jævnlige under behandlingen, sædvanligvis efter 3, 6, 12 og 24 uger.

Hvis Deres læge øger dosis til 50 mg, bør der foretages laboratorieundersøgelser ved start af dette og derefter periodevis i løbet af behandlingen, sædvanligvis efter 3 uger, 6 uger, 12 uger og 24 uger.

Derefter vil leverfunktionen blive kontrolleret, hvis lægen finder det nødvendigt.

De må ikke tage Valdoxan, hvis De har dårlig lever.

Hvis De har dårlige nyrer, vil Deres læge foretage en individuel vurdering af, om det er sikkert for Dem at tage Valdoxan.

Hvis De har taget for mange Valdoxan-tabletter

Kontakt straks Deres læge, hvis De har taget flere Valdoxan-tabletter, end De burde, eller hvis f.eks. et barn har taget medicinen ved en fejl.

Der er begrænset erfaring med overdosering af Valdoxan, men der er indberettet symptomer som smerter øverst i maven, døsighed, træthed, rastløs uro, angst, spænding, svimmelhed, blåfarvning af hud og slimhinder (cyanose) og utilpashed.

Hvis De har glemt at tage Valdoxan

De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Fortsæt blot med næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Kalenderen, der er trykt på blisterkortet med tabletterne, kan hjælpe Dem til at huske, hvornår De sidst har taget en Valdoxan-tablet.

Hvis De holder op med at tage Valdoxan

De skal tale med Deres læge, inden De holder op med at tage denne medicin.

Hvis De mener, at virkningen af Valdoxan er for kraftig eller for svag, så tal med lægen eller apotekspersonalet.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De fleste bivirkninger er lette eller moderate. De vil normalt indtræffe i løbet af de første to ugers behandling og er sædvanligvis forbigående.

Disse bivirkninger omfatter:

- Meget almindelige bivirkninger (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer): Hovedpine.
- Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer): Svimmelhed, søvnighed, søvnbesvær (insomni), kvalme, diarré, forstoppelse, mavesmerter, rygsmerter, træthed, angst, unormale drømme, forhøjet indhold af leverenzymen i blodet, opkastninger, vægtstigning.
- Ikke almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer): Migræne, snurrende fornemmelse i fingre og tæer (paræstesier), uskarpt syn, restless legs syndrom (en lidelse, der er karakteriseret ved uimodståelig trang til at bevæge benene), ringen for ørerne, svedudbrud (hyperhidrose), eksem, kløe, urticaria (nældefeber), ophidselse, irritabilitet, rastløshed,

- aggressiv adfærd, mareridt, mani/hypomani (se også under ”Advarsler og forsigtighedsregler” i punkt 2), selvmordstanker eller selvmordsrelateret adfærd, forvirring, vægttab.
- **Sjældne bivirkninger** (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer): Alvorligt hududslæt (erytematøst udslæt), ansigtsødem (hævelse) og angioødem (hævelse af ansigt, læber, tunge og/eller svælg, som kan medføre vejrtræknings- og synkebesvær), hepatitis, gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene (gulsot), leversvigt*, hallucinationer, manglende evne til at holde sig i ro (pga. fysisk og psykisk uro), manglende evne til at tømme blæren helt.

*Få tilfælde resulterende i levertransplantation eller død er blevet rapporteret.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Valdoxan indeholder:

- Aktivt stof: Agomelatin. Hver filmovertrukket tablet indeholder 25 mg agomelatin.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Lactosemonohydrat, majsstivelse, polyvidon, natriumstivelsesglycolat type A, stearinsyre, magnesiumstearat, kolloid vandfri silica, hypromellose, glycerol, macrogol, gul jernoxid (E172) og titandioxid (E171).
 - Blækket: Shellac, propylenglycol og indigocarmin (E132).

Udseende og pakningsstørrelser

Valdoxan 25 mg filmovertrukne tabletter er aflange orange til gule tabletter med firmalogoet



trykt i blå på den ene side.

Valdoxan 25 mg filmovertrukne tabletter fås som blisterkort med kalender. Pakninger a 14, 28, 56, 84 og 98 tabletter. Pakninger a 100 filmovertrukne tabletter fås til hospitalsbrug.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrig

Fremstiller

Les Laboratoires Servier Industrie
905, route de Saran
45520 Gidy
Frankrig

Servier (Ireland) Industries Ltd
Gorey road
Arklow – Co. Wicklow
Irland

Anpharm Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.
ul. Annopol 6B
03-236 Warszawa
Polen

Laboratorios Servier, S.L.
Avda. de los Madroños, 33
28043 Madrid
Spanien

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

België/Belgique/Belgien
S.A. Servier Benelux N.V.
Tel: +32 (0)2 529 43 11

България
Сервие Медикал ЕООД
Тел.: +359 2 921 57 00

Česká republika
Servier s.r.o.
Tel: +420 222 118 111

Danmark
Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Deutschland
Servier Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 57095 01

Eesti
Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα
ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España
Laboratorios Servier S.L.
Tel: +34 91 748 96 30

Lietuva
UAB “SERVIER PHARMA”
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

Luxembourg/Luxemburg
S.A. Servier Benelux N.V.
Tel: +32 (0)2 529 43 11

Magyarország
Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Malta
GALEPHARMA Ltd
Tel: +(356) 21 247 082

Nederland
Servier Nederland Farma B.V.
Tel: +31 (0)71 5246700

Norge
Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Österreich
Servier Austria GmbH
Tel: +43 (1) 524 39 99

Polska
Servier Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 594 90 00

France

Les Laboratoires Servier
Tel: +33 (0)1 55 72 60 00

Hrvatska

Servier Pharma, d. o. o.
Tel.: +385 (0)1 3016 222

Ireland

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 663 8110

Ísland

Servier Laboratories
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Servier Italia S.p.A.
Tel: +39 06 669081

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22741741

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Portugal

Servier Portugal, Lda
Tel.: +351 21 312 20 00

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

Servier Pharma d. o. o.
Tel.: +386 (0)1 563 48 11

Slovenská republika

Servier Slovensko spol. s r.o.
Tel.:+421 (0) 2 5920 41 11

Suomi/Finland

Servier Finland Oy
P. /Tel: +358 (0)9 279 80 80

Sverige

Servier Sverige AB
Tel : +46 (0)8 522 508 00

United Kingdom

Servier Laboratories Ltd
Tel: +44 (0)1753 666409

Denne indlægsseddel blev senest ændret

De kan finde yderligere oplysninger om Valdoxan på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.