

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Valdoxan 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg agomelatiini.

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks tablett sisaldab 61,84 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett [tablett].

Oranžikas-kollakas, piklik, 9,5 mm pikk ja 5,1 mm lai õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pressitud sinine firma logo.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Depressiooni ravi.

Valdoxan on näidustatud täiskasvanutel.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Soovitav annus on 25 mg üks kord päevas, mida võetakse suu kaudu enne magamaminekut.

Kui pärast kahe nädala ravi ei ole sümptomid leevendunud, võib annust suurendada 50 mg-ni üks kord päevas, nt kaks 25 mg tabletti võetuna samaaegselt enne magamaminekut.

Annuse suurendamise otsus peab olema tasakaalus transaminaaside aktiivsuse tõusu suurenenud riskiga. Iga annuse tõstmine 50 mg-le peab põhinema individuaalse patsiendi kasu/riski suhtel ja järgima rangelt transaminaaside järelvalve nõuet.

Enne ravi alustamist tuleb kõikidel patsientidel kontrollida maksafunktsiooni. Ravi ei tohi alustada kui transaminaaside aktiivsus ületab 3-kordselt normi ülemise piiri (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Ravi ajal tuleb transaminaaside aktiivsust kontrollida regulaarselt kolme nädala, kuue nädala (ägeda faasi lõpus), 12 nädala ja 24 nädala möödudes (säilitusfaasi lõpus) ning edaspidi vastavalt kliinilisele vajadusele (vt ka lõik 4.4). Ravi tuleb katkestada kui transaminaaside aktiivsus ületab 3-kordselt normi ülemise piiri (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Annuse suurendamisel tuleb maksafunktsiooni kontrollida sama sagedusega, mis ravi alustamisel.

#### *Ravi kestus*

Depressiooniga patsientide ravi tuleb jätkata vähemalt 6 kuud, et tagada sümptomite täielik leevendumine.

#### *Üleminek SSRI/SNRI antidepressantidelt agomelatiin-ravile*

Pärast SSRI/SNRI antidepressantidega ravi lõpetamist võivad patsientidel tekkida ärajätusümptomid.

Et seda vältida, võtke arvesse vastava SSRI/SNRI kehtivat ravimi omaduste kokkuvõtet, kuidas ravi lõpetada. Agomelatiiniga võib ravi alustada samal ajal kui SSRI/SNRI annust järk-järgult vähendada (vt lõik 5.1).

#### *Ravi lõpetamine*

Astmeline ravi lõpetamine ei ole vajalik.

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad*

Agomelatiini (25 kuni 50 mg/päevas) efektiivsus ja ohutus on tõestatud eakatel (< 75-aastastel) depressiooniga patsientidel. Toime 75-aastastel ja vanematel patsientidel ei leidnud kinnitust. Seetõttu ei tohi sellesse vanuserühma kuuluvad patsiendid agomelatiini kasutada (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Seoses vanusega ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

##### *Neerukahjustus*

Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole agomelatiini farmakokineetiliste näitajate muutust täheldatud. Siiski on kliinilised andmed Valdoxani kasutamise kohta mõõduka kuni raske neerukahjustusega depressiivsetel haigetel piiratud. Seetõttu tuleb Valdoxani nendel patsientidel kasutada ettevaatusega.

##### *Maksakahjustus*

Valdoxan on maksakahjustusega patsientidel vastunäidustatud (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

##### *Lapsed*

Valdoxan'i ohutus ja efektiivsus depressiooni raviks alates 2-aastastel lastel pole veel tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõik 4.4). Valdoxani kasutamine depressiooni raviks kuni 2-aastastel lastel ei ole asjakohane.

#### Manustamisviis

Suukaudne.

Valdoxani õhukese polümeerikattega tablette võib manustada koos toiduga või ilma.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Maksakahjustus (nt tsirroos või aktiivne maksahaigus) või transaminaaside aktiivsus ületab 3-kordselt normi ülemise piiri (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Samaaegne tugevate CYP1A2 inhibiitorite (nt fluvoksamiin, tsiprofloksatsiin) kasutamine (vt lõik 4.5).

### **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Maksafunktsiooni jälgimine

Turuletulekujärgsete uuringute käigus on Valdoxan ravi saanud patsientidel teatatud maksakahjustuse juhtudest, sealhulgas maksapuudulikkusest (mõnedel erandjuhtudel lõppes see hepaatiliste riskifaktoritega patsientidel fataalselt või maksasiirdamisega), maksaensüümide aktiivsuse suurenemisest rohkem kui 10 korda üle normi ülemise piiri, hepatiidist ja kollatõvest (vt lõik 4.8). Enamik nendest juhtudest ilmnesid esimeste kuude jooksul pärast ravi alustamist. Valdavalt on tegu hepatotsellulaarse kahjustusega; seerumi transaminaaside väärtused tavaliselt normaliseeruvad Valdoxan-ravi katkestamisel.

**Enne ravi alustamist on vajalik ettevaatus ning kõiki patsiente, eriti maksakahjustuse riskiga või samaaegselt maksakahjustuse riskiga seotud ravimeid võtvaid patsiente, tuleb pidevalt jälgida kogu ravi jooksul.**

- *Enne ravi alustamist*

Ravi Valdoxaniga tohib järgmiste maksakahjustuse riskifaktoritega patsientidele määrata vaid pärast hoolikat kasu/riski suhte kaalumist:

- rasvumine/ülekaalulisus/mittealkohoolne rasvmaks, diabeet,
- kontrollimatu alkoholi tarbimine/liigne alkoholi tarbimine.

Analüüsid maksafunktsiooni algväärtuse määramiseks tuleb teostada kõikidel patsientidel ning ravi ei tohi alustada kui ALAT'i ja/või ASAT'i algväärtused ületavad 3-kordselt normi ülemise piiri (vt lõik 4.3).

Ettevaatus on vajalik kui Valdoxani manustatakse patsientidele, kellel on ravieelne transaminaaside suurenenud aktiivsus (suurem normi ülemisest piirist, kuid võrdne või madalam 3-kordsest normi ülemisest piirist);

- Maksafunktsiooni analüüside sagedus

- enne ravi alustamist

- edaspidi:

- ligikaudu 3 nädala pärast,
- ligikaudu 6 nädala pärast (ägeda faasi lõpus),
- ligikaudu 12 ja 24 nädala pärast (säilitusfaasi lõpus)
- edaspidi vastavalt kliinilisele vajadusele.

- Annuse suurendamisel, tuleb maksafunktsiooni analüüse teostada sama sagedusega nagu ravi alustamisel.

Patsiendil, kellel transaminaaside aktiivsus seerumis suureneb, tuleb maksafunktsiooni analüüse korrata 48 tunni jooksul.

- *Ravi ajal*

Valdoxan-ravi tuleb katkestada otsekohe kui:

- patsiendil tekivad võimaliku maksakahjustuse sümptomid või nähud (nagu tume uriin, hele väljaheide, naha/silmavalgete kollasus, valu paremal pool ülakõhus, püsiv ja seletamatu põhjusega väsimus).
- seerumi transaminaaside tase ületab 3-kordselt normi ülemise piiri.

Pärast Valdoxan-ravi lõpetamist, tuleb maksafunktsiooni analüüse korrata kuni transaminaaside tase seerumis normaliseerub.

### Lapsed

Valdoxani ei soovitata kasutada alla 18-aastaste patsientide depressiooni raviks, sest Valdoxani ohutus ja efektiivsus selles vanuserühmas ei ole tõestatud. Kliinilistes uuringutes, kus lapsi ja noorukeid raviti teiste antidepressantidega, teatati suitsidaalsest käitumisest (suitsiidkatse ja suitsidaalsed mõtted) ja vihameelsusest (peamiselt agressiivsus, vastanduv käitumine ja viha) sagedamini kui platseebogrupis (vt lõik 4.2).

### Eakad

Agomelatiini toime 75-aastastel ja vanematel patsientidel ei leidnud kinnitust, mistõttu peaksid patsiendid selles vanusegrupis agomelatiini kasutamist vältima (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

### Kasutamine dementsusega eakatel inimestel

Valdoxani ei tohi kasutada depressiooni raviks dementsusega eakatel patsientidel, sest Valdoxani ohutus ja efektiivsus nendel patsientidel ei ole kindlaks tehtud.

### Bipolaarne häire/maania/hüpomaania

Valdoxani tuleb kasutada ettevaatusega bipolaarse häire, maania või hüpomaania anamneesiga patsientidel ning ravi tuleb katkestada, kui patsiendil tekkivad maania sümptomid (vt lõik 4.8).

### Suitsiid/suitsiidmõtted

Depressioon on seotud suitsiidimõtete, enesevigastamise ja suitsiidi (suitsidaalsete ilmingute) suurenenud ohuga. See risk püsib kuni haiguse remissiooni saabumiseni. Et paranemist ei pruugi ilmnedes esimese paari või enama ravinädala jooksul, tuleb patsiente hoolikalt jälgida kuni paranemiseni. Üldise kliinilise kogemuse põhjal võib suitsiidioht suurenedes paranemise varajastes staadiumites.

Patsiendid, kellel on esinenud suitsidaalseid ilminguid või kellel esineb väljendunud suitsiidimõtteid enne ravi alustamist, on suurem oht suitsiidimõtete või –katsete tekkeks ning neid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Psühhiaatriliste häiretega täiskasvanutel läbi viidud antidepressantide platseebo-kontrollitud kliiniliste uuringute meta-analüüs on näidanud, et suitsidaalse käitumise risk on suurem alla 25-aasta vanustel patsientidel.

Patsientide, eriti kõrge riski patsientide, raviga peab kaasnema hoolikas jälgimine, eriti ravi algaasis ning annuste muutmisel. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada vajadusest jälgida kliiniliste sümptomite süvenemise, suitsidaalse käitumise või –mõtete ja käitumise ebatavaliste muutuste suhtes ning nende ilmnemisel pöörduda otsekohe arsti poole.

#### Ravi koos CYP1A2 inhibiitoritega (vt lõigud 4.3 ja 4.5)

Valdoxani määramisel koos keskmise toimega CYP1A2 inhibiitoritega (*nt* propranolool, enoksatsiin) on vajalik ettevaatus, sest agomelatiini sisaldus seerumis võib tõusta.

#### Laktoositalumatus

Valdoxan sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on diagnoositud harvaesinevad pärilikud haigused, nagu galaktoosi intolerantsus, Lappi laktaasdefitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohiks seda ravimit kasutada.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### Agomelatiini mõjutavad võimalikud koostoimed

Agomelatiin metaboliseerub peamiselt (90%) tsütokroom P450 1A2 (CYP1A2) ja (10%) CYP2C9/19 kaudu. Nende isoensüümide kaudu metaboliseeruvad ravimid võivad agomelatiini biosaadavust vähendada või suurendada.

Fluvoksamiin, tugev CYP1A2 ja mõõdukas CYP2C9 inhibiitor, inhibeerib märgatavalt agomelatiini metabolismi, suurendades agomelatiini ekspositsiooni 60 korda (vahemikus 12-412).

Sellest tulenevalt on Valdoxani koosmanustamine tugevate CYP1A2 inhibiitoritega (*nt* fluvoksamiin, tsiprofloksatsiin) vastunäidustatud.

Agomelatiini kombineerimisel östrogeenidega (keskmise toimega CYP1A2 inhibiitorid) suureneb agomelatiini sisaldus seerumis mitu korda. Östrogeenidega kombineeritud ravi saanud 800 patsiendil ei saadud viiteid spetsiifilistele ohutusenäitajatele ning seetõttu tuleb agomelatiini ja keskmise toimega CYP1A2 inhibiitoreid (*nt* propranolool, enoksatsiin) määrata ettevaatusega, kuni kogemus on suurem (vt lõik 4.4).

Agomelatiini metabolismis osalevate kõigi kolme tsütokroomi indutseerija rifampitsiin võib vähendada agomelatiini biosaadavust. On täheldatud, et suitsetamine, mis on CYP1A2 indutseerija, vähendab agomelatiini biosaadavust ja seda eriti rohke suitsetamise korral ( $\geq$  15 sigaretti päevas) (vt lõik 5.2).

#### Agomelatiini mõju teistele ravimitele

Agomelatiin ei indutseeri CYP450 isoensüüme *in vivo*. Agomelatiin ei inhibeeri ei CYP1A2 *in vivo* ega teisi CYP450 *in vitro*. Seetõttu ei mõjuta agomelatiin teiste CYP450 kaudu metaboliseeruvate ravimite ekspositsiooni.

#### Plasmavalkudega suures ulatuses seonduvad ravimid

Agomelatiin ei mõjuta suures ulatuses plasmavalkudega seonduvate ravimite vaba fraktsiooni ja vastupidi.

#### Teised ravimid

I faasi kliinilistes uuringus ei leitud farmakokineetilisi ja farmakodünaamilisi koostoimeid ravimitega, mida sihtmärk-populatsioonis võidi kasutada koos Valdoxaniga: bensodiasepiinid, liitium, paroksetiin, flukonasool ja teofülliin.

#### Alkohol

Valdoxani kombinatsioon alkoholiga ei ole soovitatav.

#### Elektrokonvulsiooniline ravi (EKR)

Agomelatiini ja EKR samaaegse kasutamise korral kogemused puuduvad. Loomkatsed ei ole näidanud prokonvulsioone omadusi (vt lõik 5.3). Seetõttu peetakse samaaegse EKR ja Valdoxani ravi kliinilisi tagajärgi vähetõenäolisteks.

#### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Andmed agomelatiini kasutamise kohta rasedatel puuduvad või on vähesed (vähem kui 300 raseduse juhud). Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna tuleb Valdoxani kasutamist raseduse ajal eelistatult vältida.

#### Imetamine

Ei ole teada, kas agomelatiin/metaboliidid erituvad rinnapiima. Saadaolevad loomkatsetes kogutud farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed on näidanud, et agomelatiin/metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3). Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Arvestades imetamisest saadavat kasu lapsele ning ravist saadavat kasu naisele, tuleb otsustada, kas lõpetada imetamine või lõpetada/vältida ravi Valdoxaniga.

#### Fertiilsus

Reproduktiivsusuuringud rottidel ja küülikutel, ei näidanud agomelatiini toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Siiski tuleb patsiente hoiatada võimaliku mõju eest autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele sageli esinevate kõrvaltoimete – pearingluse ja unisuse – tõttu.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes on Valdoxaniga ravitud üle 8000 depressiooniga patsiendi.

Kõrvaltoimed olid tavaliselt kerged või möödukad ja esinesid esimese kahe ravinädala jooksul. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid peavalu, iiveldus ja pearinglus.

Kõrvaltoimed olid tavaliselt mööduvad ega viinud ravi lõpetamiseni.

#### Kõrvaltoimete tabel

Allolevas tabelis on loetletud kõrvaltoimed, mida on täheldatud platseebo-kontrollitud ja aktiivse kontrolliga kliiniliste uuringute käigus. Kõrvaltoimed on esitatud allpool vastavalt sagedustele: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Sagedusi ei ole korrigeeritud platseebo suhtes.

Organsüsteemide klass	Sagedus	Eelistatud termin
-----------------------	---------	-------------------

Psühhiaatrilised häired	Sage	Ärevus Ebatavalised unenäod*
	Aeg-ajalt	Suitsidaalsed mõtted või käitumine (vt lõik 4.4).
		Agiteeritus ja seotud sümptomid* (nagu ärrituvus ja rahutus)
		Agressiivsus*
		Hirmuunenäod*
		Mania/hüpomania* Need sümptomid võivad esineda ka kaasuvast haigusest tingituna (vt lõik 4.4).
	Segasusseisund*	
Harv	Hallutsinatsioonid*	
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Sage	Pearinglus
		Unisus
		Unetus
	Aeg-ajalt	Migreen
		Paresteesia
		Rahutute jalgade sündroom*
Harv	Akatiisia*	
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Ähmane nägemine
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Tinnitus*
Seedetrakti häired	Sage	Iiveldus
		Kõhulahtisus
		Kõhukinnisus
		Kõhuvalu
		Oksendamine*
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Suurenenud ALAT ja/või ASAT (kliinilistes uuringutes täheldati ALAT ja/või ASAT tõusu > 3 korda üle normi ülemise piiri 1,2%-1 25 mg ja 2,6%-1 50 mg agomelatiini saanud patsientidest vs 0,5%-1 platseebot saanud patsientidest).
	Aeg-ajalt	Suurenenud gamma-glutamüültransferaas* (GGT) (> 3 korda üle normi ülemise piiri)
	Harv	Hepatiit
		Suurenenud alkaalne fosfataas* (> 3 korda üle normi ülemise piiri)
		Maksapuudulikkus*(1)
		Ikterus*
	Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt
Ekseem		
Sügelus*		
Urtikaaria*		
Harv		Erütematoosne lööve Näo turse ja angioödeem*
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Sage	Seljavalu
Neerude ja kuseteede häired	Harv	Uriinirensioon*

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus
Uuringud	Sage	Kehakaalutõus*
	Aeg-ajalt	Kehakaalulangus*

\*Sagedust hinnatud kliiniliste uuringute käigus saadud spontaansete kõrvaltoimete raportite alusel. (1) Mõnedel erandjuhtudel lõppes see hepaatiliste riskifaktoritega patsientidel fataalselt või maksasiirdamisega

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Agomelatiini üleannustamise kohta on piiratud andmed. Agomelatiini üleannustamise korral on teatatud epigastralgiast, unisusest, väsimusest, agiteeritusest, ärevusest, pingest, pearinglusest, tsüanoosist või halvast enesetundest. Inimene, kes võttis sisse 2450 mg agomelatiini, paranes ilma, et oleksid tekkinud kardiovaskulaarsed ja bioloogilised häired.

### Ravi

Agomelatiinil ei ole spetsiifilist antidooti. Üleannustamise ravi hõlmab kliiniliste sümptomite ravi ja regulaarset monitoorimist. Soovitav on meditsiiniline jälgimine spetsialiseerunud raviasutuses.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Psühhoanaleptikumid, teised antidepressandid. ATC-kood: NO6AX22

### Toimemehhanism

Agomelatiin on melatonergiline agonist (MT<sub>1</sub> ja MT<sub>2</sub> retseptorid) ja 5-HT<sub>2C</sub> antagonist. Seonduvuse uuringud on näidanud, et agomelatiin ei mõjuta monoamiinide tagasihaaret ega oma affiinsust  $\alpha$ ,  $\beta$  adrenergiliste, histaminergiliste, kolinergiliste, dopaminergiliste ja bensodiasepiini retseptorite suhtes. Agomelatiin resünkroniseerib ööpäevast rütmi häirunud tsirkadiaanse rütmi loomkatsete mudelis. Agomelatiin suurendab noradrenaliini ja dopamiini vabanemist eriti frontaalses korteksis ja ei mõjuta ekstratsellulaarse serotoniini tasemeid.

### Farmakodünaamilised toimed

Agomelatiinil on leitud antidepressiivseid omadusi depressiooni loomkatsete mudelites (õpitud abituse test, lootusetuse test, krooniline kerge stress) ning ka tsirkadiaanse rütmi desünkronisatsiooni ning stressi ja ärevusega seotud mudelites.

Inimesel omab Valdoxan positiivseid faasi nihutamise omadusi; see indutseerib une faasi edenemist, kehatemperatuuri alanemist ja melatoniini eritumise algamist.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Valdoxani ohutust ja efektiivsust depressiooni episoodide korral on uuritud kliinilises programmis 7900 patsiendiga, kes said ravi Valdoxaniga.



Valdoxani lühiaegse efektiivsuse uurimiseks depressiooni korral täiskasvanutel on teostatud kümme platseebo-kontrolliga fikseeritud annusega ja/või annuse suurendamisega uuringut. Ravi lõppedes (6-8 nädala jooksul) leiti agomelatiini 25-50 mg oluline efektiivsus kuues lühiaegses topeltpimedas platseebo-kontrollitud uuringus kümnest. Esmaseks tulemusnäitajaks oli HAMD-17 skoori muutus algväärtusest. Agomelatiin ei erinenud platseebost kahes uuringus, kus aktiivsed kontrollravimid paroksetiin või fluoksetiin näitasid testi tundlikkust. Agomelatiini ei võrreldud otseselt paroksetiini ja fluoksetiiniga, kuna need võrdlusravimid lisati uuringute sti tundlikkuse tagamiseks. Kahe teise uuringu põhjal ei olnud võimalik järeltöid teha, sest aktiivsed kontrollid, paroksetiin või fluoksetiin, ei erinenud platseebost. Kuid nendes uuringutes ei lubatud suurendada ei agomelatiini, paroksetiini ega fluoksetiini annust, isegi kui ravivastus ei olnud adekvaatne.

Efektiivsus tehti kindlaks raskema depressiooniga (HAM-D algväärtus  $\geq 25$ ) patsientidel kõikides positiivsetes platseebo-kontrollitud uuringutes.

Ravile allumise määrad olid statistiliselt oluliselt kõrgemad Valdoxani puhul, võrrelduna platseeboga.

Kuues efektiivsuse uuringus seitsmest on depressiooniga täiskasvanud patsientide heterogeenses populatsioonis täheldatud paremust (2 uuringus) või mitte-halvemust (4 uuringus) võrreldes SSRI/SNRI-dega (sertraliin, esetsitalopraam, fluoksetiin, venlafaksiin või duloksetiin).

Antidepressiivset toimet hinnati HAMD-17 skoori alusel, mis oli kas esmane või teisene tulemusnäitaja.

Antidepressiivse efektiivsuse püsimine demonstreeriti relapsi preventsiiooni uuringus. Patsiendid, kes reageerisid avatud 8/10-nädala akuutse faasi uuringus Valdoxan 25-50 mg üks kord päevas ravile, randomiseeriti edasiseks 6 kuuks saama kas Valdoxani 25-50 mg üks kord päevas või platseebo gruppi. Valdoxan 25-50 mg üks kord päevas oli statistiliselt oluliselt efektiivsem võrreldes platseeboga ( $p=0,0001$ ) esmase tulemusnäitaja (depressiooni relapsi preventsiioon, mõõdetuna ajana relapsi tekkeni) osas. Relapsi intsidents 6-kuulise topeltpimedaga jälgimisperiodi ajal oli vastavalt 22% Valdoxani ja 47% platseebo rühmas.

Valdoxan ei mõjuta päevast valvelolekut ja mälu tervetel vabatahtlikel. Depressiivsetel patsientidel suurendab Valdoxan 25 mg aeglase faasi und, kuid ei mõjuta REM (Rapid Eye Movement)-une hulka või REM latentsust. Valdoxan 25 mg mõjutab ka uinumise ja minimaalse südame löögisageduse tekkimise aega. Esimesest ravinädalast alates paranesisid uinumine ja une kvaliteet oluliselt ilma patsientide endi hinnatud päevase saamatusega.

Spetsiifilises seksuaalfunktsiooni häireid võrdlevas uuringus, kus osalesid remissioonis olevad depressiivsed patsiendid, leiti Valdoxani puhul (statistiliselt mitteoluline) vähem olulisem seksuaalfunktsiooni häire kui venlafaksiinil (Sex Effects Scale (SEAFX), selle skoori abil hinnati sugutungitugevust ja orgasmide hulka. Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) kasutatavate uuringute meta-analüüs on näidanud, et Valdoxan ei ole seotud seksuaalfunktsiooni häirega. Tervetel vabatahtlikel säilitas Valdoxan seksuaalset funktsiooni paroksetiiniga samal tasemel.

Valdoxan ei ole kliinilistes uuringutes omanud toimet südame löögisagedusele ja vererõhule.

Ärajätunähtude hindamiseks tehtud uuringus remissioonis olevatel depressiooniga patsientidel, kus kasutati DESS (Discontinuation Emergent Signs and Symptoms) küsimustikku, ei indutseerinud Valdoxani äkiline lõpetamine ärajätunähte.

Valdoxanil ei ole väärkasutamise potentsiaali, nagu mõõdetud tervete vabatahtlike uuringutes, kasutades spetsiifilisi visuaalseid analoogskaalasid või ARCI (Addiction Research Center Inventory) 49 küsimustikku.

8-nädalane platseebokontrolliga uuring, mille käigus manustati eakatele depressiooni põdevatele patsientidele ( $\geq 65$ -aastased,  $N=222$ , kellest 151 said agomelatiini) 25 kuni 50 mg agomelatiini päevas, näitas 2,67 punktilist statistiliselt olulist erinevust HAM-D skaala kogusummas, mis oli ka esmane tulemusnäitaja. Ravivastuse määra analüüs soosis agomelatiini. Paranemist ei täheldatud väga eakatel patsientidel ( $\geq 75$ -aastased,  $N=69$ , kellest 48 said agomelatiini). Agomelatiini taluvus eakatel patsientidel oli võrreldav noorte täiskasvanutega.

Depressiooniga patsientidel, kellel paranemine paroksetiiniga (SSRI) või venlafaksiiniga (SNRI) ei olnud piisav, viidi läbi spetsiifiline kontrollitud 3-nädalane uuring. Üleminekul nendelt

antidepressantidelt (SSRI või SNRI) agomelatiinile, tekkisid pärast SSRI või SNRI-dega ravi lõpetamist ärajätusümptomid olenemata sellest, kas eelnev ravi lõpetatakse järsku või järk-järgult. Neid ärajätusümptomeid võidakse segamini ajada sellega, et agomelatiinil ei ole varajast toimet. Patsientide hulk, kellel esines vähemalt üks ärajätusümptom ühe nädala jooksul pärast SSRI/SNRI-ravi lõpetamist, oli protsentuaalselt väiksem rühmas, kus ravi katkestati pikema aja jooksul (eelneva SSRI/SNRI-ravi järk-järguline lõpetamine 2 nädala jooksul) võrreldes rühmadega, kus ravi lõpetati kiiremini (eelneva SSRI/SNRI-ravi järk-järguline lõpetamine 1 nädala jooksul) või järsku (ravi järsk lõpetamine): vastavalt 56,1%, 62,6 % and 79,8%.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Valdoxaniga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta depressiooni ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine ja biosaadavus

Agomelatiin imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti ja suures ulatuses ( $\geq 80\%$ ). Absoluutne biosaadavus on vähene ( $< 5\%$  suukaudse terapeutilise annuse korral) ja indiviididevaheline erinevus on märkimisväärne. Biosaadavus on naistel meestega võrreldes suurem. Biosaadavus tõuseb suukaudsete kontratseptiivide kasutamisel ja väheneb suitsetamisel. Maksimaalne plasma kontsentratsioon saavutatakse 1 kuni 2 tunni jooksul.

Terapeutilises annusvahemikus on agomelatiini süsteemne ekspositsioon annusega proportsionaalne. Suuremate annuste puhul tekib esmase passaaži küllastumise efekt.

Toit (tavaline või suure rasvasisaldusega) ei mõjuta biosaadavust või imendumise kiirust.

Variaabelsus suureneb suure rasvasisaldusega toiduga.

### Jaotumine

Jaotusruumala püsikontsentratsiooni tingimustes on umbes 35 l ja seondumine plasma proteiinidega 95%, sõltumata kontsentratsioonist. Seda ei mõjuta iga ega neerukahjustus, kuid vaba fraktsioon kahekordistub maksakahjustusega patsientidel.

### Biotransformatsioon

Peale suukaudset manustamist metaboliseeritakse agomelatiin kiiresti peamiselt hepaatilise CYP1A2 poolt; vähesel määral on haaratud ka CYP2C9 ja CYP2C19 isoensüümid.

Peamised metaboliidid, hüdroksüülitud ja demetüülitud agomelatiin, ei ole aktiivsed, need konjugeeritakse kiiresti ja eritatakse uriiniga.

### Eliminatsioon

Eliminatsioon on kiire, keskmine plasma poolväärtusaeg on 1 kuni 2 tunni vahel ja kliirens on suur (umbes 1100 ml/min) ja sisuliselt metaboolne.

Eritumine toimub peamiselt uriiniga (80%) metaboliitidena, muutumatu komponendi osakaal uriinis on mitteoluline.

Kineetika ei muutu korduval manustamisel.

### Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole farmakokineetiliste parameetrite olulist muutust täheldatud (n=8, ühekordne 25 mg annus), kuid ettevaatus on vajalik mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidel, sest selle patsientide rühma kohta on olemas ainult piiratud kliinilised andmed (vt lõik 4.2).

### Maksakahjustus

Spetsiifilises tsirroosiliste, kroonilise kerge (Child-Pugh tüüp A) või mõõduka (Child-Pugh tüüp B) maksakahjustusega, patsientide uuringus tõusis agomelatiin 25 mg ekspositsioon oluliselt (vastavalt

70-kordseks ja 140-kordseks), võrrelduna ilma maksapuudulikkuseta patsientidega (korrigeeritud ea, kehakaalu ja suitsetamise suhtes) (vt lõik 4.2, 4.3 ja 4.4).

### Eakad

Eakatel patsientidel ( $\geq 65$ -aastased) läbiviidud farmakokineetilises uuringus täheldati, et 25 mg manustamisel oli 75-aastastel ja vanematel patsientidel keskmine AUC 4 korda kõrgem ja keskmine  $C_{max}$  13 korda kõrgem võrreldes alla 75-aastaste patsientidega. Patsientide hulk, kellele manustati 50 mg, oli järelduste tegemiseks liiga väike. Annuse kohandamine eakatel patsientidel ei ole vajalik.

### Etnilised grupid

Rassi mõju kohta agomelatiini farmakokineetikale andmeid ei ole.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Suurte annuste ühekordsel ja korduval manustamisel leiti hiirtel, rottidel ja ahvidel sedatiivseid toimeid.

Närilistel leiti CYP2B märkimisväärne ja CYP1A ning CYP3A mõõdukas induksioon 125 mg/kg ööpäevas annusega, samal ajal kui ahvidel leiti vähene CYP2B ja CYP3A induksioon annusega 375 mg/kg ööpäevas. Kroonilise toksilisuse uuringus ei leitud närilistel ja ahvidel hepatotoksilisust. Agomelatiin läbib tiinete rottide platsentat ja liigub lootesse.

Reproduktiivsuse uuringutes rottidel ja küülikutel ei leitud agomelatiini toimeid fertiilsusele, embrüofetaalsele arengule ja pre- ning postnataalsele arengule.

Agomelatiinil ei leitud mutageenset või klastogeenset potentsiaali standardsetes *in vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse uuringutes.

Kartsinogeensuse uuringutes indutseeris agomelatiin maksatuumorite sageduse tõusu rottidel ja hiirtel vähemalt 110-kordsete terapeutiliste annuste kasutamisel. Maksatuumorid on kõige tõenäolisemalt seotud närilistele spetsiifilise ensüümide induksiooniga. Healoomuliste rinnanäärme fibroadenoomide sagedus rottidel suurenes kõrge ekspositsiooni korral (60-kordne terapeutiline annus), kuid jäi kontrollidega samale tasemel.

Farmakoloogilise ohutuse uuringud ei näidanud agomelatiini toimeid hERG (human Ether à-go-go Related Gene) vooluimpulsile või koera Purkinje rakkude aktsioonipotentsiaalile. Agomelatiinil ei leitud prokonvulsiivseid omadusi hiirtel ja rottidel annustes kuni 128 mg/kg ip.

Agomelatiinil ei täheldatud toimeid noorte loomade käitumisele, nägemis- ja reproduktiivfunktsioonile. Esines kergest annusest mittesõltuvat kehakaalu langust, mis on seotud farmakoloogiliste omadustega ning vähest toimet reproduktiivsüsteemile ilma, et see oleks kahjustanud paljunemisvõimet.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Tableti sisu:

- laktoosmonohüdraat
- maisitärklis
- povidoon K30
- naatriumitärklisglükolaat tüüp A
- steariinhape
- magneesiumstearaat
- kolloidne veevaba ränidioksiid

Polümeerikate:

- hüpromelloos

- kollane raudoksiid (E172)
- glütserool
- makrogool 6000
- magneesiumstearaat
- titaandioksiid (E171)

Printimistint sisaldab šellakit, propüleenglükooli ja indigotiin (E132) alumiiniumlakki.

## **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alumiinium/PVC blister pakendatuna pappkarbis (kalender).  
Pakend sisaldab 14, 28, 56, 84 ja 98 õhukese polümeerikattega tabletti.  
100 õhukese polümeerikattega tableti pakend haiglas kasutamiseks.  
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Prantsusmaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. veebruar 2009  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13. november 2013

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**MM/YYYY**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

### **• Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne ravimi turuletulekut liikmesriigis, peab müügiloa hoidja ravimi järelvalvet teostava riikliku asutusega kokku leppima arstidele mõeldud väljakirjutamise juhendi formaadi ja sisu.

Müügiloa hoidja peab tagama, et nii enne kui pärast ravimi turustamise alustamist oleksid kõik arstid, kes oodatavalt hakkavad Valdoxani määrama või kasutama, varustatud järgmiste koolitusmaterjalidega:

- Ravimi omaduste kokkuvõte;
- Ravimi väljakirjutamise juhend arstile, sealhulgas maksafunktsiooni jälgimise skeem.

Ravimi väljakirjutamise juhend arstile peab sisaldama järgmisi põhisõnumeid:

- Vajadus informeerida patsiente potentsiaalsest transaminaaside aktiivsuse suurenemise riskist, maksakahjustuse riskist ning koostoimetest CYP1A2 tugevate inhibiitoritega (nt fluvoksamiin, tsiprofloksatsiin);
- Vajadus teostada ravi alustamisel maksafunktsiooni testid kõikidele patsientidele ning edaspidi regulaarselt ligikaudu kolme nädala, kuue nädala (ägeda faasi lõpus), kaheteist

nädala ja kahekümnenelja nädala möödudes (säilitusfaasi lõpus) ning edaspidi vastavalt kliinilisele vajadusele;

- Vajadus teostada annuse suurendamisel maksafunktsiooni testid kõikidel patsientidel sama sagedusega, mis ravi alustamisel;
- Juhend, kuidas toimida maksafunktsiooni kahjustuse kliiniliste sümptomite korral;
- Juhend, kuidas toimida maksafunktsiooni testide kõrvalekallete korral;
- Ettevaatus on vajalik kui ravimit manustatakse patsientidele, kellel on ravieelne transaminaaside suurenenud aktiivsus (suurem normi ülemisest piirist, kuid võrdne või madalam 3-kordsest normi ülemisest piirist);
- Ettevaatus on vajalik kui ravimit määratakse maksakahjustuse riskifaktoritega patsientidele nagu rasvumine/ülekaalulisus/mittealkohoolne rasvmaks, diabeet, kontrollimatu alkoholi tarbimine ja/või liigne alkoholi tarbimine või samaaegne ravimite kasutamine, mis võib olla seotud maksakahjustuse tekkeriskiga;
- Ravimi vastunäidustatus maksapuudulikkuse korral (st tsirroos või aktiivne maksahaigus);
- Ravimi vastunäidustus patsientidel, kellel transaminaaside tase ületab 3-kordselt normi ülemise piiri;
- Ravimi vastunäidustatus samaaegselt CYP1A2 tugevaid inhibiitoreid saavatele patsientidele.

Müügiloa hoidja koostööl lastab patsiendi infovoldiku formaadi ja sisu liikmesriigi raviametiga.

Müügiloa hoidja tagab, et kõikidele potentsiaalselt Valdoxani väljakirjutavatele arstidele antakse patsiendi infovoldikud, mida tuleb patsientidele jagada selle ravimi väljakirjutamisel.

Patsiendi infovoldik sisaldab järgmisi võtmesõnumeid:

- Teave hepaatiliste reaktsioonide riski ja maksaprobleemide kliiniliste nähtude kohta
- Maksafunktsiooni jälgimise juhend
- Meeldetuletus vereanalüüside teostamise aegade kohta



**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### Välispakend

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Valdoxan 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Agomelatiin

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg agomelatiini.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.  
Vt infolehte täiendava informatsiooni osas.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
84 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 õhukese polümeerikattega tabletti  
100 õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

[EU/1/08/499/002]	14	õhukese polümeerikattega tabletti
[EU/1/08/499/003]	28	õhukese polümeerikattega tabletti
[EU/1/08/499/005]	56	õhukese polümeerikattega tabletti
[EU/1/08/499/006]	84	õhukese polümeerikattega tabletti
[EU/1/08/499/007]	98	õhukese polümeerikattega tabletti
[EU/1/08/499/008]	100	õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Valdoxan 25 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR- 2D- vötkood**

<Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

<Ei kohaldata.>

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR**

PC: {number} [tootekood]

SN: {number} [seerianumber]

NN: {number} [riiklik hüvitisnumber või mõni teine riiklik ravimit identifitseeriv number]>

<Ei kohaldata.>

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Valdoxan 25 mg tabletid  
Agomelatiin

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Les Laboratoires Servier

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP {MM/YYYY}

**4. PARTII NUMBER**

Lot{number}

**5. MUU**

E  
T  
K  
N  
R  
L  
P

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Valdoxan 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Agomelatiin

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- 

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Valdoxan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Valdoxani kasutamist
3. Kuidas Valdoxani võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Valdoxani säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Valdoxan ja milleks seda kasutatakse

Valdoxan sisaldab toimeainet agomelatiini. See on antidepressantide hulka kuuluv ravim, mida on teile määratud depressiooni ravimiseks.

Valdoxani kasutatakse täiskasvanutel.

Depressioon on püsiv meeleolu häire, mis segab igapäevast elu. Depressiooni sümptomid on erinevatel inimestel erinevad, kuid sageli tekivad sügav kurbus, alaväärsustunne, huvi kadumine harrastuste suhtes, unehäired, pidurdatuse tunne, ärevus, kaalumuutused.

Valdoxani eeldatav toime on vähendada ja järk-järgult tagada depressiooni sümptomite kadumine.

#### 2. Mida on vaja teada enne Valdoxani kasutamist

##### Ärge kasutage Valdoxani

- kui te olete agomelatiini või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- **kui teie maks ei tööta korralikult (maksakahjustus).**
- kui te kasutate fluvoksamiini (teine depressiooni ravis kasutatav ravim) või tsiprofloksatsiini (antibiootikum).

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

On olemas mõningaid põhjuseid, miks Valdoxan teile ei sobi:

- Kui te kasutate maksa mõjutavaid ravimeid. Pidage nõu oma arstiga, mis ravimid need on.
- Kui te olete rasvunud või ülekaaluline, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil on diabeet, pidage nõu oma arstiga.
- Kui enne ravi alustamist on teie maksaensüümide tase kõrge, otsustab teie arst, kas Valdoxan on teie jaoks sobiv ravim.
- Kui teil on bipolaarne häire, on olnud või tekivad maania sümptomid (ebanormaalselt kõrgenenud erutatavus ja meeleolu), pidage enne ravi alustamist või enne ravi jätkamist nõu oma arsti või apteekriga (vt ka lõik 4. „Kõrvaltoimed”);
- Kui teil on dementsus, hindab teie arst individuaalselt, kas teil on sobilik Valdoxani võtta.

Ravi ajal Valdoxaniga:

*Mida teha, et vältida võimalikke tõsiseid maksaprobleeme:*

- **Enne ravi alustamist**, kontrollis teie arst, et teie maks töötab normaalselt. Osadel patsientidel suureneb Valdoxan-ravi ajal maksaensüümide aktiivsus veres. Seetõttu tuleb teostada jälgivaid analüüse järgmistel aegadel:

	enne ravi alustamist või annuse suurendamisel	ligikaudu 3 nädala pärast	ligikaudu 6 nädala pärast	ligikaudu 12 nädala pärast	ligikaudu 24 nädala pärast
Vereanalüüs	✓	✓	✓	✓	✓

Põhinedes nende analüüside hinnangule, otsustab teie arst kas teile määrata või jätkata ravi Valdoxaniga (vt ka alalõiku lõigus 3 “*Kuidas Valdoxani võtta*”).

*Olge tähelepanelik nähtude ja sümptomite suhtes, mis võivad viidata, et teie maks ei tööta korralikult*

- Kui te täheldate järgmisi maksaprobleemidele viitavaid sümptomeid: **ebatavaliselt tume uriin, hele väljaheide, naha/silmavalgete kollasus, valu paremal pool ülakõhus, ebatavaline väsimus (eriti kui see on samaaegne teiste loetletud sümptomitega), pidage otsekohe nõu arstiga, kes võib soovitada Valdoxani võtmise katkestada.**

Valdoxani toime 75-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole leidnud kinnitust. Seetõttu ei tohiks Valdoxani nendel patsientidel kasutada.

*Suitsiidmõtted ja depressiooni süvenemine*

Kui te olete depressiivne, võivad teil aegajalt tekkida mõtted enesevigastamisest või enesetapust. Need võivad süveneda antidepressantide alguses, sest antidepressantide mõju avaldub aeglaselt, tavaliselt kahe nädala jooksul, kuid mõnikord kauem.

Selliseid mõtteid võib esineda sagedamini:

- kui teil on varasemalt esinenud enesetapu või enesevigastamise mõtteid,
- kui te olete noor täiskasvanu. Kliinilistes uuringutes on leitud, et suitsidaalse käitumise risk on suurem noortel täiskasvanutel (alla 25-aastastel), kellel oli psühhiaatrilisi probleeme ning keda raviti antidepressantidega.

Kui teil ilmneb ükskõik millal enesevigastamise või enesetapumõtteid, võtke ühendust oma arstiga või minge kohe haiglasse.

Teile võib abi olla sellest, kui räägite oma perekonnaliikmele või lähedasele sõbrale oma depressioonist ja palute neil lugeda käesolevat infolehte. Te võite paluda neil öelda, kui nende arvates teie depressioon süveneb või nad on mures muutuste pärast teie käitumises.

### **Lapsed ja noorukid**

Valdoxan ei ole mõeldud kasutamiseks lastel ja noorukitel (alla 18-aastastel).

### **Muud ravimid ja Valdoxan**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Valdoxani ei tohi kasutada koos teatud ravimitega (vt ka lõigus 2 “Ärge kasutage Valdoxani”): fluvoksamiin (teine depressiooni ravim kasutatav ravim), tsiprofloksatsiin (antibiootikum) võib mõjutada agomelatiini oodatavat annust veres.

Veenduge, et te ütlete oma arstile, kui te võtate mõnda järgnevatest ravimitest: propranolool (beeta-blokaator, mida kasutatakse hüpertensiooni raviks), enoksatsiin (antibiootikum) ja kui te suitsetate rohkem kui 15 sigaretti päevas.



### **Valdoxan koos alkoholiga**

Alkoholi tarbimine Valdoxaniga samaaegselt ei ole soovitatav.

### **Rasedus**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

### **Imetamine**

Pidage nõu oma arstiga, kui te imetate või plaanite imetada last, sest Valdoxani kasutamise ajal tuleb rinnaga imetamine lõpetada.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Te võite tunda peeringlust või unisust, mis võivad mõjutada teie võimet juhtida autot ja töötada masinatega. Tehke kindlaks, et teie reaktsioonikiirus on normaalne enne autojuhtimist ja masinatega töötamist.

### **Valdoxan sisaldab laktoosi**

Pidage enne Valdoxani kasutamist nõu oma arstiga, kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid.

## **3. Kuidas Valdoxani võtta**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav Valdoxani annus on üks tablett (25 mg) enne magamaminekut. Mõningatel juhtudel võib teie arst määrata suurema annuse (50 mg), st kaks tabletti võetuna samaaegselt enne magamaminekut.

Tavaliselt hakkab Valdoxan depressiooni sümptomitele toimet avaldama kahe nädala jooksul pärast ravi alustamist. Teie arst võib ravi Valdoxaniga jätkata, kui teie enesetunne paraneb, et vältida depressiooni kordumist.

Depressiooniga patsientide ravi peab olema piisava pikkusega, vähemalt 6 kuud, et tagada sümptomitest vabanemine.

Ärge lõpetage ravimi võtmist ilma arstiga nõu pidamata, isegi kui te tunnete end paremini.

Valdoxan on ette nähtud suukaudseks kasutamiseks. Tablett tuleb neelata koos veega. Valdoxani võib võtta nii koos toiduga kui ilma.

### *Kuidas minna üle ühelt antidepressandilt (SSRI/SNRI) Valdoxanile?*

Kui teie arst muudab teie depressiooni ravi minnes üle SSRI-lt või SNRI-lt Valdoxanile, nõustab ta teid, kuidas katkestada eelmise ravimi võtmine Valdoxaniga ravi alustamisel.

Mõne nädala jooksul võite te tunda eelmise ravi katkestamisega seotud ärajätu sümptomeid, isegi kui te lõpetate eelmise antidepressandi kasutamist järk-järgult.

Ärajätusümptomid võivad olla: peeringlus, tuimus, unehäired, agiteeritus või ärevus, peavalud, iiveldus, oksendamine ja värisemine. Need toimed on tavaliselt kerged kuni mõõdukad ja kaovad iseenesest mõne päeva jooksul. Kui ravi Valdoxaniga alustatakse samal ajal kui eelmise ravimi annust järk-järgult vähendatakse, ei tohiks ärajätusümptomeid pidada Valdoxani toime puudumiseks ravi varajases staadiumis. Valdoxaniga ravi alustamisel, pidage nõu oma arstiga, et leida parim viis, kuidas eelmise antidepressandi kasutamine lõpetada.

### *Maksafunktsiooni jälgimine (vt ka lõik 2):*

Arst hindab laborianalüüside abil teie maksa talitlust enne ravi alustamist ning regulaarselt ravi ajal (tavaliselt 3 nädala, 6 nädala, 12 nädala ja 24 nädala järel). Kui arst suurendab teie annust 50 mg-ni,

tuleb annuse suurendamisel ning regulaarselt ravi ajal (tavaliselt 3 nädala, 6 nädala, 12 nädala ja 24 nädala järel) teostada laborianalüüsid. Edaspidi tehakse analüüse vastavalt arsti äranägemisele. Te ei tohi Valdoxani kasutada, kui teie maks ei tööta korralikult.

Kui teil on neeruprobleeme, hindab teie arst individuaalselt, kas Valdoxani kasutamine on teile ohutu.

### **Kui te kasutate Valdoxani rohkem kui ette nähtud**

Kui te kasutate Valdoxani rohkem, kui peaksite, või näiteks laps on ravimit kogemata võtnud, võtke kohe ühendust oma arstiga.

Valdoxani üleannustamise kogemus on vähene, kuid teatatud sümptomite hulka on kuulunud valu ülakõhus, unisus, väsimus, agiteeritus, ärevus, pinge, pearinglus, tsüanoos või halb enesetunne.

### **Kui te unustate Valdoxani kasutada**

Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata. Võtke järgmine annus tavalisel ajal.

Tablette sisaldavale blisterpakendile trükitud kalender aitab teil meeles pidada, millal te viimase Valdoxani tableti võtsite.

### **Kui te lõpetate Valdoxani kasutamise**

Enne selle ravimi kasutamise lõpetamist peaksite te arstiga nõu pidama. Kui te arvate, et Valdoxani toime on liiga tugev või liiga nõrk, rääkige oma arsti või apteekriga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Enamus kõrvaltoimeid on kerged või mööduvad. Need tekivad tavaliselt kahe esimese ravinädala jooksul ja on tavaliselt mööduvad.

Kõrvaltoimed sisaldavad:

- Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st): peavalu.
- Sagedased kõrvaltoimed (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st): pearinglus, unisus (somnia), unehäired (insomnia), iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõhuvalu, seljavalu, väsimus, ärevus, ebatavalised unenäod, maksaensüümide sisalduse tõus veres, oksendamine, kaalutõus.
- Aeg-ajalt ilmnevad kõrvaltoimed (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st): migreen, torkimistunne sõrmedes ja varvastes (paresteesia), nägemise hägustumine, rahutute jalgade sündroom (häire, mida iseloomustab kontrollimatu tung liigutada oma jalgu), helin kõrvus, liighigistamine (hüperhidroos), ekseem, sügelus, urtikaaria (nõgestõbi), agiteeritus, ärrituvus, rahutus, agressiivne käitumine, hirmunenäod, mania/hüpomania (vt ka lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”), enesetapumõtted või käitumine, segasus, kaalutõus.
- Harvad kõrvaltoimed (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st): raske nahakahjustus (erütematoosne lööve), näo turse (paistetud) ja angioödeem (näo, huulte, keele- ja/või kõriturse, mis võib põhjustada hingamis- või neelamisraskusi), hepatiit, naha või silmavalgete kollasus (kollatõbi), maksapuudulikkus\*, hallutsinatsioonid, võimetus püsida paigal (füüsilise ja vaimse väsimuse tõttu), võimetus täielikult tühjendada põit.

\* Mõnedel juhtudel on teatatud maksasiirdamisest või surmast.

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles

infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Valdoxani säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.


Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Valdoxan sisaldab

- Toimeaine on agomelatiin. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg agomelatiini.
- Abiained on:
  - laktoosmonohüdraat, maisitärklis, povidoon, naatriumtärklisglükolaat tüüp A, steariinhape, magneesiumstearaat, kolloidne veevaba ränidioksiid, hüpromelloos, glütserool, makrogool, kollane raudoksiid (E172) ja titaandioksiid (E171).
  - trükritint: šellak, propüleenglükool ja indigotiin (E132) alumiiniumlakk.

### Kuidas Valdoxan välja näeb ja pakendi sisu

Valdoxan 25 mg on piklikud, oranžikas-kollakad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on reljeefne sinise 'firma logo' .

Valdoxan 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadavad kalendriga blisterpakendites. Pakend sisaldab 14, 28, 56, 84 või 98 tabletti. 100 õhukese polümeerikattega tabletti sisaldav pakend on mõeldud haiglas kasutamiseks.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa hoidja

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Prantsusmaa

### Tootja

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

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

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

Laboratorios Servier, S.L.

Avda. de los Madroños, 33  
28043 Madrid  
Hispaania

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**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

**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

**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

**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

**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

**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

Infoleht on viimati uuendatud {kuupäev}

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu/>