

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VALDOXAN 25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 25 mg Agomelatin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 61,8 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Orange-gelbe, längliche, 9,5 mm lange, 5,1 mm breite Filmtablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Valdoxan wird angewendet zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 25 mg, die einmal täglich beim Zubettgehen einzunehmen ist. Sofern nach zweiwöchiger Behandlung keine Besserung der Symptome eingetreten ist, kann die Dosis auf einmal täglich 50 mg (2 Tabletten à 25 mg) beim Zubettgehen erhöht werden.

Eine Entscheidung für eine Dosissteigerung muss gegen das höhere Risiko eines Anstiegs der Transaminasenwerte abgewogen werden. Jede Dosissteigerung auf 50 mg sollte auf einer individuellen Nutzen/Risiko-Abwägung für den Patienten beruhen und die Vorgaben zur Kontrolle der Leberfunktion sollten strikt befolgt werden.

Bei allen Patienten sollen vor Beginn der Behandlung Leberfunktionstests (Kontrolle der Transaminasen) durchgeführt werden. Die Behandlung darf nicht begonnen werden, wenn die Transaminasenwerte das 3-Fache des oberen Normbereichs überschreiten (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Während der Behandlung sollen die Transaminasenwerte regelmäßig nach ca. 3 Wochen, 6 Wochen (Ende der akuten Phase), 12 und 24 Wochen (Ende der Erhaltungsphase) sowie danach, wenn klinisch indiziert, kontrolliert werden (siehe auch Abschnitt 4.4). Die Behandlung soll abgebrochen werden, wenn der Anstieg der Transaminasen das 3-Fache des oberen Normbereichs überschreitet (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Nach einer Dosissteigerung sollen Leberfunktionstests erneut in derselben Häufigkeit wie zu Beginn der Behandlung durchgeführt werden.

Dauer der Anwendung

Patienten mit einer Depression sollen über einen ausreichenden Zeitraum von mindestens 6 Monaten behandelt werden, um sicherzustellen, dass sie symptomfrei sind.

Wechsel der Therapie von einem SSRI/SNRI Antidepressivum zu Agomelatin

Nach dem Absetzen von SSRI/SNRI Antidepressiva können bei Patienten Absetzsymptome auftreten.

Die Fachinformation des aktuell eingenommenen SSRI/SNRI sollte bezüglich des Absetzens der Behandlung zu Rate gezogen werden, um dies zu vermeiden. Mit der Einnahme von Agomelatin kann sofort begonnen werden, während die Dosis des SSRI/SNRI schrittweise reduziert wird (siehe Abschnitt 5.1).

Absetzen der Behandlung

Bei einem Absetzen der Behandlung ist kein Ausschleichen der Dosis erforderlich.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren depressiven Patienten (< 75 Jahre) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Agomelatin (25 bis 50 mg/Tag) belegt. Bei Patienten $\geq$ 75 Jahre wurde die Wirksamkeit nicht belegt. Agomelatin sollte deshalb nicht bei Patienten dieser Altersgruppe angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Eine Dosisanpassung hinsichtlich des Alters ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Niereninsuffizienz

Es wurde keine wesentliche Veränderung der pharmakokinetischen Parameter von Agomelatin bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz beobachtet. Jedoch ist die klinische Datenlage über die Anwendung von Agomelatin bei depressiven Patienten mit schwerer oder mäßiger Niereninsuffizienz begrenzt. Daher ist Vorsicht bei der Anwendung von Agomelatin bei diesen Patienten geboten.

Eingeschränkte Leberfunktion

Agomelatin ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Kinder von Geburt bis < 7 Jahren

Es gibt bei der Behandlung von Episoden einer Major Depression keinen relevanten Nutzen von Agomelatin bei Kindern von Geburt bis < 7 Jahren. Es liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche von 7 bis 17 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Agomelatin bei Kindern und Jugendlichen von 7 bis 17 Jahren zur Behandlung von Episoden einer Major Depression ist nicht erwiesen. Derzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, es kann jedoch keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Valdoxan Filmtabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Eingeschränkte Leberfunktion (d.h. Leberzirrhose oder aktive Lebererkrankung) oder erhöhte Transaminasenwerte um mehr als das 3-Fache des oberen Normbereichs (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Gleichzeitige Anwendung von starken CYP1A2-Inhibitoren (z.B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin) (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kontrolluntersuchungen der Leberfunktion (Serumtransaminasen)

Nach der Markteinführung sind bei Patienten, die mit Agomelatin behandelt wurden, Fälle von Leberschädigung, einschließlich Leberinsuffizienz (bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Leberschädigung in wenigen Ausnahmefällen mit tödlichem Ausgang oder Lebertransplantation),

erhöhte Leberenzymwerte um mehr als das 10-Fache des oberen Normbereichs, Hepatitis und Ikterus berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten traten in den ersten Behandlungsmonaten auf. Die Form der Leberschädigung ist überwiegend hepatozellulär, wobei die erhöhten Transaminasenwerte für gewöhnlich nach dem Absetzen von Agomelatin auf normale Werte zurückgehen.

Vor Beginn der Behandlung ist Vorsicht geboten und alle Patienten sollen während der Behandlung engmaschig überwacht werden, vor allem Patienten mit Risikofaktoren für eine Leberschädigung oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die zu einer Leberschädigung führen können.

- *Vor Beginn der Behandlung*

Valdoxan soll bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Leberschädigung, wie z.B.

- Fettleibigkeit, Übergewicht, nicht-alkoholisch bedingte Fettleber, Diabetes,
- Alkoholmissbrauch und/oder Konsum beträchtlicher Mengen an Alkohol

oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die zu einer Leberschädigung führen können, nur nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko angewendet werden.

Vor Behandlungsbeginn sollen bei allen Patienten Transaminasenkontrollen durchgeführt werden. Die Behandlung darf bei Ausgangswerten von ALT und/oder AST > 3-fach höher als der obere Normbereich nicht initiiert werden (siehe Abschnitt 4.3). Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Valdoxan bei Patienten, die bereits vor der Behandlung erhöhte Transaminasenwerte aufweisen (> als der obere Normbereich und ≤ 3-fach höher als der obere Normbereich).

- Häufigkeit der Leberfunktionstests (Kontrolle der Transaminasen)

- vor Beginn der Behandlung
- und dann:
 - nach ca. 3 Wochen,
 - nach ca. 6 Wochen (Ende der akuten Phase),
 - nach ca. 12 und 24 Wochen (Ende der Erhaltungsphase)
 - und danach, wenn klinisch angezeigt.
- Nach Dosissteigerung sollen diese Leberwertkontrollen erneut in derselben Häufigkeit wie zu Beginn der Behandlung durchgeführt werden.

Bei jedem Patienten, bei dem erhöhte Transaminasenwerte auftreten, sollten diese Leberwertkontrollen innerhalb von 48 Stunden wiederholt werden.

- *Während der Behandlung*

Valdoxan ist sofort abzusetzen, wenn:

- Symptome oder Anzeichen einer möglichen Leberschädigung auftreten (z.B. dunkler Urin, hell gefärbter Stuhl, gelbe Haut/Augen, Schmerzen im rechten Oberbauch, anhaltende, neu auftretende und unerklärliche Müdigkeit).
- Transaminasenwerte über das 3-Fache des oberen Normbereiches ansteigen.

Nach dem Absetzen von Valdoxan sollten Leberfunktionstests so lange wiederholt werden, bis die Transaminasenwerte wieder den Normbereich erreicht haben.

Kinder und Jugendliche

Valdoxan wird für die Behandlung der Depression bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen, da die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Agomelatin nicht belegt wurden. Suizidales Verhalten (Suizidversuche und -gedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen mit anderen Antidepressiva häufiger im Vergleich zu Placebo beobachtet.

Die unter Agomelatin gemeldeten suizidalen Ereignisse waren zu selten, um einen aussagekräftigen Vergleich zwischen Agomelatin und Placebo durchzuführen. Gepoolte Daten klinischer Studien mit Agomelatin 25 mg zeigten, dass suizidale Ereignisse bei Jugendlichen häufiger auftraten (3,1 %) als bei Erwachsenen (1,2 %), siehe Abschnitt „Suizid/ Suizidgedanken“ und Abschnitt 4.8.

In gepoolten Daten klinischer Studien wurden hepatische Nebenwirkungen bei Jugendlichen (6,3 %) häufiger berichtet als bei Erwachsenen (1,7 %).

Langfristige Sicherheitsdaten sind begrenzt. Dazu gehören langjährige Erfahrungen zum Wachstum, der pubertären Entwicklung (siehe Abschnitt 5.1) und den kognitiven Fähigkeiten.

Ältere Patienten

Bei Patienten ≥ 75 Jahren wurde die Wirksamkeit von Agomelatin nicht belegt. Agomelatin sollte deshalb bei Patienten dieser Altersgruppe nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).

Anwendung bei älteren Patienten mit Demenz

Valdoxan sollte nicht zur Behandlung von depressiven Episoden bei älteren Patienten mit Demenz angewendet werden, da die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Valdoxan bei diesen Patienten nicht belegt wurden.

Bipolare Störung/ Manie/ Hypomanie

Valdoxan sollte bei Patienten mit bipolarer Störung, Manie oder Hypomanie in der Anamnese mit Vorsicht eingesetzt werden. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn bei einem Patienten manische Symptome auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Suizid/ Suizidgedanken

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen kann.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder –versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Kombination mit CYP1A2-Inhibitoren (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5)

Bei gleichzeitiger Anwendung von Valdoxan mit mäßigen CYP1A2-Inhibitoren (z.B. Propranolol, Enoxacin) ist Vorsicht geboten, da dies zu einer erhöhten Agomelatin-Exposition führen könnte.

Lactose-Intoleranz

Valdoxan enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natriumgehalt

Valdoxan enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mögliche Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Agomelatin

Agomelatin wird hauptsächlich durch Cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) (90%) und durch CYP2C9/2C19 (10%) metabolisiert. Arzneimittel, die mit diesen Isoenzymen interagieren, können die Bioverfügbarkeit von Agomelatin entweder vermindern oder verstärken.

Fluvoxamin, ein starker CYP1A2- und moderater CYP2C9-Inhibitor, hemmt deutlich den Metabolismus von Agomelatin. Dies führt zu einem 60-fachen (12- bis 412-fachen) Anstieg der

Agomelatin-Exposition. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Valdoxan und starken CYP1A2-Inhibitoren (z.B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin) kontraindiziert.

Die Kombination von Agomelatin mit Östrogenen (mäßige CYP1A2-Inhibitoren) führt zu einer mehrfach erhöhten Agomelatin-Exposition. Obwohl es bei den 800 Patienten, die gleichzeitig Östrogene erhielten, keine speziellen Anzeichen auf mangelnde Sicherheit gab, sollte die gleichzeitige Anwendung von Agomelatin und mäßigen CYP1A2-Inhibitoren (z.B. Propranolol, Enoxacin) mit Vorsicht erfolgen, bis mehr Daten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4).

Rifampicin induziert alle drei an der Metabolisierung von Agomelatin beteiligten Cytochrom-Isoenzyme und kann daher die Bioverfügbarkeit von Agomelatin verringern.

Es wurde gezeigt, dass Zigarettenrauch, ein CYP1A2-Induktor, die Bioverfügbarkeit von Agomelatin vor allem bei starken Rauchern (≥ 15 Zigaretten pro Tag) verringern kann (siehe Abschnitt 5.2),

Mögliche Wirkungen von Agomelatin auf andere Arzneimittel

In vivo induziert Agomelatin CYP450-Isoenzyme nicht. Agomelatin hemmt *in vivo* weder CYP1A2 noch *in vitro* andere Cytochrom P450-Isoenzyme. Daher hat Agomelatin keinen Einfluss auf die Exposition anderer Arzneimittel, die durch Cytochrom P450 metabolisiert werden.

Andere Arzneimittel

Phase 1-Studien ergaben keinen Nachweis für eine pharmakokinetische oder pharmakodynamische Interaktion mit Arzneimitteln, die den entsprechenden Patienten gleichzeitig mit Valdoxan verordnet werden könnten: Benzodiazepine, Lithium, Paroxetin, Fluconazol und Theophyllin.

Alkohol

Die gleichzeitige Einnahme von Agomelatin und Alkohol ist nicht ratsam.

Elektrokonvulsionstherapie (EKT)

Es liegen keine Erfahrungen über die gleichzeitige Anwendung von Agomelatin und EKT vor. Tierstudien haben keine krampffördernden Eigenschaften gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Daher werden klinische Auswirkungen einer EKT, die gleichzeitig mit einer Agomelatin-Behandlung durchgeführt wird, als unwahrscheinlich angesehen.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Agomelatin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen sollte eine Anwendung von Valdoxan während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Agomelatin/Metabolite in die Muttermilch beim Menschen übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/ toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Agomelatin/ Metabolite in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für Neugeborene/Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss daher eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Valdoxan verzichtet werden soll bzw. die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen haben keine Auswirkung von Agomelatin auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Agomelatin hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Da Schwindelgefühl und Schläfrigkeit häufige Nebenwirkungen darstellen, sollten Patienten auf ihre möglicherweise eingeschränkte Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hingewiesen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Nebenwirkungen waren in der Regel leicht bis mäßig und traten während der ersten beiden Behandlungswochen auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Übelkeit und Schwindel. Diese Nebenwirkungen waren meistens vorübergehend und führten im Allgemeinen nicht zum Abbruch der Behandlung.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle repräsentiert die Nebenwirkungen, welche in Placebo-kontrollierten und aktiv-kontrollierten Studien mit Erwachsenen beobachtet wurden.

Die Nebenwirkungen werden nach folgenden Häufigkeiten unten aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Häufigkeiten sind nicht Placebo-korrigiert.

Systemorganklasse	Häufigkeit	
Psychiatrische Erkrankungen	häufig	Angst
		abnorme Träume*
	gelegentlich	Suizidgedanken oder suizidales Verhalten (siehe Abschnitt 4.4)
		Agitiertheit und damit verbundene Symptome* (wie Gereiztheit und Unruhe)
		Aggression*
		Alpträume*
		Manie/Hypomanie*
		Diese Symptome können auch durch die Grunderkrankung bedingt sein (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen des Nervensystems	selten	Verwirrheitszustand*
	sehr häufig	Halluzinationen*
		Kopfschmerzen
	häufig	Schwindel
		Schläfrigkeit
		Schlaflosigkeit
	gelegentlich	Migräne
		Parästhesie
		Restless leg Syndrom*
	selten	Akathisie*
Augenerkrankungen	gelegentlich	verschwommenes Sehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	gelegentlich	Tinnitus*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	häufig	Übelkeit
		Diarrhoe
		Obstipation

		Bauchschmerzen
		Erbrechen*
Leber- und Gallenerkrankungen	häufig	erhöhte AST- und/oder ALT-Werte (in klinischen Studien wurden Erhöhungen > 3-fach höher als der obere Normbereich bei 1,2 % der Patienten unter Agomelatin 25 mg/Tag und 2,6% unter Agomelatin 50 mg/Tag vs. 0,5% unter Placebo beobachtet)
	gelegentlich	erhöhte γ -GT* (Gammaglutamyltransferase) (> 3-fach höher als der obere Normbereich)
	selten	Hepatitis
		erhöhte alkalische Phosphatase* (> 3-fach höher als der obere Normbereich)
		Leberinsuffizienz* ⁽¹⁾
		Ikterus*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	gelegentlich	vermehrtes Schwitzen (Hyperhidrose)
		Ekzem
		Pruritus*
		Urtikaria*
	selten	erythematöser Ausschlag
		Gesichtsödem und Angioödem*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	häufig	Rückenschmerzen
	gelegentlich	Myalgie*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	selten	Harnretention*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	häufig	Müdigkeit
Untersuchungen	häufig	Gewichtszunahme*
	gelegentlich	Gewichtsabnahme*

* Die Häufigkeit für unerwünschte Ereignisse aus Spontanberichten wurde anhand von Daten aus klinischen Studien berechnet.

⁽¹⁾ Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Leberschädigung wurden wenige Ausnahmefälle mit tödlichem Ausgang oder Lebertransplantation berichtet.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt 80 Kinder im Alter von 7 bis unter 12 Jahren und 319 jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Major Depression wurden in einer doppelblinden, aktiv- (mit Fluoxetin) und Placebo-kontrollierten Studie mit Agomelatin behandelt.

Im Allgemeinen war das Sicherheitsprofil von Agomelatin 25 mg bei Jugendlichen in der Pivotal-Studie (doppelblinder kontrollierter Teil) ähnlich wie bei Erwachsenen, mit Ausnahme von Übelkeit, die bei Jugendlichen (13,3 %) häufiger auftrat als bei Erwachsenen (6,3%).

Gepoolte Daten klinischer Studien mit Agomelatin zeigten, dass unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtkausalität) bei Jugendlichen häufiger berichtet wurden als bei Erwachsenen (67,2 % gegenüber 60,4 % der Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis angaben, und 10,4 % gegenüber 3,5 % der Patienten, die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis angaben).

Hepatische Nebenwirkungen wurden von 6,3 % der Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen (1,7 %) berichtet. Suizidale Ereignisse (z. B. suizidales Verhalten, Suizidgedanken, Suizidversuche und Selbstverletzungen) traten bei Jugendlichen (3,1 %, 10 berichtete Fälle bei 6 Patienten) häufiger auf als bei Erwachsenen (1,2 %, 66 berichtete Fälle bei 65 Patienten) (siehe Abschnitt 4.4).

Langfristige Sicherheitsdaten für Agomelatin 25 mg bei Jugendlichen sind begrenzt. Dazu gehören langjährige Erfahrungen zum Wachstum, der pubertären Entwicklung (siehe Abschnitt 5.1) und den kognitiven Fähigkeiten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es liegen nur begrenzt Erfahrungen zur Überdosierung von Agomelatin vor. Die Erfahrung mit Agomelatin-Überdosierungen zeigte, dass Schmerzen im Epigastrium, Schläfrigkeit, Ermüdung, Agitiertheit, Angst, Anspannung, Schwindel, Zyanose oder Unwohlsein berichtet wurden. Eine Person, die 2450 mg Agomelatin eingenommen hatte, erholte sich spontan ohne kardiovaskuläre und biologische Auffälligkeiten.

Behandlung

Für Agomelatin ist kein spezifisches Antidot bekannt. Eine Überdosierung sollte symptomatisch und unter laufender Überwachung behandelt werden. Eine weitere Überwachung in einer spezialisierten Einrichtung wird empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, andere Antidepressiva, ATC-Code: NO6AX22

Wirkmechanismus

Agomelatin ist ein melatonenerger (MT₁- und MT₂-Rezeptoren) Agonist und 5-HT_{2C}-Antagonist. Bindungsstudien zeigen, dass Agomelatin keinen Effekt auf die Monoaminaufnahme hat und keine Affinität zu α - und β -adrenergen, histaminergen, cholinergen, dopaminergen und Benzodiazepin-Rezeptoren aufweist.

Agomelatin resynchronisiert circadiane Rhythmen in Tiermodellen mit Störung des circadianen Rhythmus. Agomelatin erhöht die Freisetzung von Noradrenalin und Dopamin speziell im frontalen Cortex und hat keinen Einfluss auf den extrazellulären Serotoninspiegel.

Pharmakodynamische Wirkungen

Agomelatin hat in Tiermodellen für Depression (learned helplessness, despair-Test, chronic mild stress) sowie auch in Modellen zur Desynchronisation circadianer Rhythmen und in Modellen zu Stress und Angstzuständen antidepressive Effekte gezeigt.

Beim Menschen hat Agomelatin positive Eigenschaften auf die Phasenverschiebung; es induziert eine Phasenvorverlagerung sowohl des Einschlafens als auch der Absenkung der Körpertemperatur und des Beginns der Melatoninsekretion.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Erwachsenen

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Agomelatin zur Behandlung von Episoden einer Major Depression wurden in einem klinischen Studienprogramm mit 7900 Patienten untersucht, welche mit Agomelatin behandelt wurden.

Zur Untersuchung der Kurzzeit-Wirksamkeit von Agomelatin bei Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen wurden zehn Placebo-kontrollierte Studien mit fixer Dosierung und/oder Dosissteigerung durchgeführt. Nach dem Ende der Behandlung (über 6 oder 8 Wochen) wurde die signifikante Wirksamkeit von Agomelatin 25-50 mg in sechs dieser zehn Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien nachgewiesen. Der primäre Endpunkt war die Änderung des HAM-D-17 Score im

Vergleich zur Baseline. Agomelatin zeigte keinen Unterschied gegenüber Placebo in zwei Studien, in denen die aktiven Kontrollsubstanzen Paroxetin oder Fluoxetin Assay-Sensitivität zeigten. Agomelatin wurde nicht direkt mit Paroxetin oder Fluoxetin verglichen, da beide Vergleichssubstanzen eingesetzt wurden, um die Assay-Sensitivität sicherzustellen. Zwei weitere Studien konnten nicht bewertet werden, da sich die aktiven Kontrollsubstanzen Paroxetin oder Fluoxetin nicht von Placebo unterschieden. Jedoch war es in diesen Studien nicht zulässig die Startdosis von Agomelatin, Paroxetin oder Fluoxetin zu erhöhen, selbst bei nicht ausreichender Response.

Die Wirksamkeit wurde auch bei Patienten mit schwerer Depression (Baseline HAM-D ≥ 25) in allen positiven Placebo-kontrollierten Studien beobachtet.

Die Responderraten waren unter Agomelatin im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant höher. Überlegenheit (2 Studien) oder Nicht-Unterlegenheit (4 Studien) im Vergleich zu SSRI/ SNRI (Sertralin, Escitalopram, Fluoxetin, Venlafaxin oder Duloxetin) wurde in sechs von sieben Wirksamkeitsstudien in einer heterogenen Population von depressiven erwachsenen Patienten gezeigt. Die antidepressive Wirksamkeit wurde entweder als primärer Endpunkt oder als sekundärer Endpunkt anhand des HAMD-17 Score bewertet.

In einer Studie zur Rückfallprävention konnte der Erhalt der antidepressiven Wirksamkeit gezeigt werden. Patienten, die auf eine 8- bzw. 10-wöchige Akutbehandlung mit Agomelatin 25-50 mg (einmal täglich, open-label) ansprachen, wurden für weitere 6 Monate entweder auf Agomelatin 25-50 mg einmal täglich oder Placebo randomisiert. Agomelatin 25-50 mg einmal täglich zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo ($p=0,0001$) bezogen auf das primäre Zielkriterium (Prävention eines depressiven Rückfalls), gemessen als Zeit bis zum Auftreten eines Rückfalls. Die Inzidenz für Rückfälle während der 6-monatigen doppelblinden follow-up-Phase betrug 22 % für Agomelatin bzw. 47 % für Placebo.

Agomelatin verändert bei gesunden Probanden nicht die Aufmerksamkeit am Tag oder das Gedächtnis. Bei depressiven Patienten erhöhte Agomelatin 25 mg den „Slow Wave Sleep“, ohne den REM (Rapid Eye Movement)-Schlafanteil oder die REM-Latenz zu verändern. Agomelatin 25 mg induzierte auch eine Verkürzung der Einschlafzeit und der Zeit bis zum Herzfrequenzminimum. Bereits ab der ersten Behandlungswoche zeigte sich eine signifikante Verbesserung im Hinblick auf das Einschlafen und die Schlafqualität, wobei nach Beurteilung durch die Patienten keine Tagesmüdigkeit auftrat.

In einer speziellen Vergleichsstudie zur sexuellen Dysfunktion konnte bei Patienten in Remission unter Agomelatin ein numerischer Trend (statistisch nicht signifikant) zu weniger sexueller Dysfunktion bei den Erregungs- und Orgasmus-Scores nach der Sex Effects Scale (SEXFX) als unter Venlafaxin gezeigt werden. Die zusammengefasste Analyse verschiedener Studien mit der Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) ergab, dass Agomelatin nicht im Zusammenhang mit sexueller Dysfunktion stand. Bei gesunden Probanden blieb unter Agomelatin die sexuelle Funktion im Vergleich zu Paroxetin erhalten.

Agomelatin verhielt sich in klinischen Studien in Bezug auf Herzfrequenz und Blutdruck neutral.

In einer Studie zur Beurteilung von Absetzsymptomen mittels der Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS)-Checkliste bei Patienten in der Remission induzierte Agomelatin nach abruptem Behandlungsabbruch kein Absetzsyndrom.

Agomelatin hat kein Missbrauchspotential, wie in Studien an gesunden Probanden mit Hilfe einer speziellen visuellen Analogskala oder auch der Addiction Research Center Inventory (ARCI) 49-Punkte-Liste festgestellt wurde.

In einer 8-wöchigen Placebo-kontrollierten Studie an älteren depressiven Patienten (≥ 65 Jahre; $n=222$, davon erhielten 151 Agomelatin), die täglich 25-50 mg Agomelatin erhielten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied von 2,67 Punkten im HAM-D-Gesamt Score, dem primären Endpunkt. Die Analyse der Responderraten zeigte einen Vorteil zugunsten von Agomelatin. Bei sehr alten Patienten (≥ 75 Jahre; $n=69$, davon erhielten 48 Agomelatin) konnte keine Verbesserung beobachtet werden. Die Verträglichkeit von Agomelatin bei älteren Patienten ist vergleichbar mit der bei jüngeren Erwachsenen.

Eine spezifische kontrollierte Studie über 3 Wochen wurde bei Patienten mit Episoden einer Major Depression, die sich nur unzureichend unter Paroxetin (einem SSRI) oder Venlafaxin (einem SNRI) verbesserte, durchgeführt. Bei einer Umstellung der Therapie von diesen Antidepressiva auf Agomelatin traten nach dem Absetzen des SSRI oder des SNRI, sowohl nach abruptem als auch bei ausschleichendem Absetzen der vorangegangenen Therapie, Absetzsymptome auf. Diese Absetzsymptome können mit einem fehlenden frühen Ansprechen auf Agomelatin verwechselt werden.

Der Prozentsatz an Patienten mit zumindest einem Absetzsymptom eine Woche nach Behandlungsende mit SSRI/SNRI war geringer in der Gruppe mit längerer Ausschleichphase (schrittweises Absetzen des bisherigen SSRI/SNRI über einen Zeitraum von 2 Wochen) im Vergleich zur Gruppe mit kurzer Ausschleichphase (schrittweises Absetzen des bisherigen SSRI/SNRI über einen Zeitraum von 1 Woche) sowie zur Gruppe mit abruptem Wirkstoffwechsel (abruptes Absetzen): 56,1 %, 62,6 % bzw. 79,8 %.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit der zwei Stärken (10 mg und 25 mg) von Agomelatin zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Episoden einer Major Depression, die nicht auf eine alleinige psychologische Therapie anspricht, wurde in einer 12-wöchigen, randomisierten, doppelblinden und placebo-kontrollierten Studie mit parallelen Gruppen untersucht (siehe Abschnitt 4.2). Um die Assay-Sensitivität sicherzustellen, wurde Fluoxetin (10 mg/Tag mit möglicher Anpassung auf 20 mg/Tag) mit aufgenommen.

Patienten (N=400; davon 80 Kinder im Alter von 7 bis unter 12 Jahren und 320 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren) mit mittelschweren bis schweren Depressionen gemäß DSM IV wurden randomisiert und erhielten Agomelatin 10 mg (N=102, davon 81 Jugendliche), Agomelatin 25 mg (N=95, davon 76 Jugendliche), Placebo (N=103, davon 82 Jugendliche) und Fluoxetin (N=100, davon 81 Jugendliche). Die Patienten sollten vor der Aufnahme in die Studie nicht auf eine psychosoziale Therapie angesprochen haben. Während der Doppelblindphase wurde einmal im Monat (Woche 4, 8 und 12) eine psychosoziale Beratung durchgeführt.

Der primäre Endpunkt war die angepasste Differenz des Gesamtrohwerts der Children's Depression Rating Scale - Revised (CDRS-R) zwischen Baseline und der 12. Woche unter Verwendung einer Drei-Wege-ANCOVA. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war ein Rohwert von ≥ 45 . Die CDRS-R wurde bei der Auswahluntersuchung, bei der Aufnahme (Woche 0) und danach bei jeder Untersuchung (d. h. während der Doppelblindphase: Woche 1, Woche 2, Woche 4, Woche 8 und Woche 12) durchgeführt.

Die wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren die Clinical Global Impression - Severity of Illness (CGI-S) Skala, die Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) Skala und der Gesamt-Score der Adolescent Depression Rating Scale (ADRS).

Die Mehrheit der Patienten in der Gesamtpopulation war weiblich (62,5 %) mit einem medianen Alter von 14,0 Jahren (Spanne: 7 bis 17 Jahre). Die meisten Patienten hatten ihre erste depressive Episode (71,5 %). Gemäß den DSM-IV-TR-Kriterien wurde bei 61,8 % eine mittelschwere und bei 38,3 % eine schwere Episode (ohne psychotische Merkmale) diagnostiziert. Die durchschnittliche Dauer der derzeitigen Episode betrug $143,4 \pm 153,2$ Tage mit einem Median von 96,0 Tagen (Spanne von 29 bis 1463 Tagen).

Im Hinblick auf Komorbiditäten hatten etwa 6 % der Patienten in der Gesamtpopulation eine generalisierte Angststörung, 7 % eine soziale Angststörung und 2 % eine Trennungsangststörung.

Die Ergebnisse für den primären Endpunkt, der Änderung des CDRS-R Rohwerts zwischen Baseline und dem letzten Post-Baseline-Wert für die Gesamtpopulation, zeigten für Agomelatin 25 mg im Vergleich zu Placebo einen Unterschied von 4,22; 95 % KI [0,63 ; 7,82]. Für die Gruppe der Jugendlichen betrug der geschätzte Unterschied zwischen den Gruppen 5,22; 95 % KI [1,03; 9,40] für Agomelatin 25 mg im Vergleich zu Placebo.

Bei den sekundären Endpunkten Clinical Global Impression - Severity of Illness (CGI-S) und Improvement (CGI-I) Skala wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den

Gruppen festgestellt. Der mittlere Unterschied zwischen der Agomelatin 25 mg-Gruppe und der Placebo-Gruppe in Bezug auf den ADRS-Score betrug 4,07; 95 % KI [0,68; 7,46].

Nach der 12-wöchigen Doppelblindphase konnten die Patienten an einer freiwilligen offenen 21-monatigen Verlängerungsphase mit einer Dosis von 10 oder 25 mg Agomelatin teilnehmen. Diese Phase war jedoch nicht als Studie zur Rückfallprävention konzipiert und alle Patienten erhielten flexible Dosen von Agomelatin. Aussagekräftige Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit über 12 Wochen hinaus sind daher nur limitiert verfügbar.

Der Pubertätsstatus wurde anhand des Tanner-Stadiums bewertet. Obwohl Daten begrenzt sind, deuten sie nicht auf einen Einfluss von Agomelatin auf die Entwicklung nach Tanner-Stadium hin (siehe Abschnitt 4.8).

Weitere Informationen zur Sicherheit finden Sie in den Abschnitten 4.4 und 4.8.

Aufgrund einer sehr begrenzten Anzahl von Patienten liegen nur beschränkte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit in der Subgruppe der Kinder (Altersspanne von 7-11 Jahren; insgesamt 80 Patienten) vor (siehe Abschnitt 4.2). Bei Kindern war die Veränderung des mittleren CDRS-R Rohwerts am Ende der Kurzzeitphase in der Agomelatin 25 mg-Gruppe ($-17,1 \pm 13,3$) in absoluten Zahlen geringer als in der Placebogruppe ($-19,0 \pm 18,3$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Bioverfügbarkeit

Agomelatin wird nach oraler Einnahme schnell und gut ($\geq 80\%$) resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit ist gering ($< 5\%$ bei der oralen therapeutischen Dosis) und die inter-individuelle Variabilität ist beträchtlich. Die Bioverfügbarkeit ist bei Frauen höher als bei Männern. Sie wird durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva erhöht und durch Rauchen verringert. Die maximale Plasmakonzentration wird 1 bis 2 Stunden nach der Einnahme erreicht.

Im therapeutischen Dosisbereich nimmt die systemische Agomelatin-Exposition proportional zur Dosis zu. Bei höherer Dosierung kommt es zu einer Sättigung des First-Pass-Effekts. Die Bioverfügbarkeit und Resorptionsrate werden durch Nahrungsaufnahme (normale oder auch stark fetthaltige Speisen) nicht verändert. Die Variabilität nimmt bei stark fetthaltigen Speisen zu.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt im steady-state ungefähr 35 l. Die Plasmaproteinbindung beträgt 95 %, unabhängig von der Konzentration, und bleibt auch bei zunehmendem Alter sowie bei Patienten mit Niereninsuffizienz unverändert. Die ungebundene Fraktion ist jedoch bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion doppelt so hoch.

Biotransformation

Nach oraler Einnahme wird Agomelatin schnell - hauptsächlich durch CYP1A2 in der Leber - metabolisiert. Die Isoenzyme CYP2C9 und CYP2C19 sind ebenfalls beteiligt, haben jedoch nur einen geringen Anteil am Metabolismus.

Die Hauptmetaboliten, hydroxyliertes und demethyliertes Agomelatin, sind nicht aktiv und werden rasch konjugiert und im Urin ausgeschieden.

Elimination

Die Elimination erfolgt rasch. Die mittlere Plasmahalbwertszeit beträgt zwischen 1 und 2 Stunden. Die Clearance ist hoch (ungefähr 1100 ml/min) und hauptsächlich metabolisch.

Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend (zu 80 %) über den Urin in Form von Metaboliten. Die Ausscheidung des unveränderten Wirkstoffs über den Urin ist vernachlässigbar.

Die Kinetik ist nach wiederholter Einnahme unverändert.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz wurde keine wesentliche Veränderung der pharmakokinetischen Parameter beobachtet (n=8; 25 mg als Einzeldosis). Jedoch ist bei Patienten mit schwerer oder mäßiger Niereninsuffizienz Vorsicht geboten, da bei diesen Patienten nur begrenzt klinische Daten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

In einer speziellen Studie bei zirrhotischen Patienten mit leichter chronischer (Child-Pugh Typ A) oder mäßiger (Child-Pugh Typ B) Leberfunktionseinschränkung war die Exposition nach Gabe von Agomelatin 25 mg im Vergleich zu entsprechenden Probanden (Alter, Gewicht und Rauchgewohnheiten) ohne Leberfunktionsstörung deutlich erhöht (70-fach bei Typ A bzw. 140-fach bei Typ B) (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Ältere Patienten

Eine pharmakokinetische Studie an älteren Patienten (≥ 65 Jahre) zeigte, dass bei einer Dosis von 25 mg bei Patienten ≥ 75 Jahre die mittlere AUC und die mittlere C_{max} um das 4-Fache und 13-Fache höher waren als bei Patienten < 75 Jahre. Die Gesamtzahl an Patienten, die 50 mg erhielten war zu gering, um Rückschlüsse zu ziehen. Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Agomelatin wurde bei 60 Kindern und 166 Jugendlichen untersucht, die tägliche Dosen zwischen 1 und 25 mg erhielten. Die meisten Daten stammen aus Messungen der Speichelkonzentration und die Plasmaexposition von Agomelatin in der pädiatrischen Population ist weitgehend uncharakterisiert. Wie bei Erwachsenen ist die interindividuelle Variabilität der PK von Agomelatin erheblich. Die verfügbaren pädiatrischen Daten deuten auf eine weitgehende Übereinstimmung mit dem beobachteten Expositionsbereich bei Erwachsenen infolge einer Agomelatin-Dosis von 25 mg hin.

Ethnische Gruppen

Es liegen keine Daten zum Einfluss der Rasse auf die Pharmakokinetik von Agomelatin vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Mäusen, Ratten und Affen wurden sowohl nach einmaliger als auch nach wiederholter Verabreichung hoher Dosen sedierende Effekte beobachtet.

Bei Nagern wurde ab einer Dosis von 125 mg/kg/Tag eine ausgeprägte Induktion von CYP2B sowie eine mäßige Induktion von CYP1A und CYP3A festgestellt, während bei Affen die Induktion von CYP2B und CYP3A bei einer Dosis von 375 mg/kg/Tag gering war. In Toxizitätsstudien mit wiederholter Applikation wurde bei Nagern und Affen keine Hepatotoxizität beobachtet.

Agomelatin geht in die Plazenta und die Föten trächtiger Ratten über.

Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen haben keinerlei Effekte von Agomelatin auf die Fertilität, die embryofetale Entwicklung sowie auf die prä- und postnatale Entwicklung gezeigt.

Eine Reihe von *in vitro*- und *in vivo*-Standarduntersuchungen zur Genotoxizität ergab, dass Agomelatin kein mutagenes oder klastogenes Potential besitzt.

In Karzinogenitätsstudien induzierte Agomelatin in einer Dosierung, die mindestens 110-mal höher war als die therapeutische Dosis, eine Zunahme der Inzidenz von Lebertumoren bei Ratten und Mäusen. Die Lebertumore stehen höchstwahrscheinlich in Zusammenhang mit einer für Nager spezifischen Enzyminduktion. Die Häufigkeit von gutartigen Mammafibroadenomen bei Ratten nahm bei hohen Expositionen (60-fach höher als die therapeutische Dosis) zu, blieb jedoch im Rahmen der Kontrollen.

Studien zur Sicherheitspharmakologie haben keinen Effekt von Agomelatin auf den hERG (human Ether à-go-go Related Gene)-Strom oder auf das Aktionspotential von Purkinje-Zellen beim Hund ergeben. Agomelatin hat keine prokonvulsiven Eigenschaften nach intraperitonealer Applikation von Dosen bis zu 128 mg/kg bei Mäusen und Ratten gezeigt.

Es wurden keine Effekte von Agomelatin auf Verhaltensmuster, visuelle und reproduktive Funktionen bei jungen Tieren festgestellt. Eine leichte dosisunabhängige Gewichtsabnahme, die auf die

pharmakologischen Eigenschaften zurückzuführen ist, sowie geringfügige Auswirkungen auf männliche Geschlechtsorgane, jedoch ohne Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit, wurden beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

- Lactose-Monohydrat
- Maisstärke
- Povidon (K30)
- Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
- Stearinsäure (Ph.Eur.)
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug:

- Hypromellose
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
- Glycerol
- Macrogol (6000)
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/PVC-Blisterpackung in Faltschachteln aus Karton.
Kalenderpackungen mit 14, 28, 56, 84 und 98 Filmtabletten.
Kalenderpackungen mit 100 Filmtabletten (Klinikpackungen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex

Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/499/002

EU/1/08/499/003

EU/1/08/499/005

EU/1/08/499/006

EU/1/08/499/007

EU/1/08/499/008

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Februar 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. Dezember 2018

10. STAND DER INFORMATION

{MM/JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Les Laboratoires Servier Industrie, 905, route de Saran - 45520 Gidy, Frankreich
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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Valdoxan 25 mg Filmtabletten
Agomelatin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 25 mg Agomelatin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14	Filmtabletten
28	Filmtabletten
56	Filmtabletten
84	Filmtabletten
98	Filmtabletten
100	Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen. Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Valdoxan 25 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Valdoxan 25 mg Tabletten
Agomelatin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

Les Laboratoires Servier

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Valdoxan 25 mg Filmtabletten Agomelatin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Valdoxan und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Valdoxan beachten?
3. Wie ist Valdoxan einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Valdoxan aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Valdoxan und wofür wird es angewendet?

Valdoxan enthält den Wirkstoff Agomelatin. Er gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Antidepressiva bezeichnet werden. Es wurde Ihnen zur Behandlung Ihrer depressiven Erkrankung verschrieben.

Valdoxan wird bei Erwachsenen angewendet.

Bei einer depressiven Erkrankung handelt es sich um eine andauernde Störung der Stimmungslage, die das Leben im Alltag beeinträchtigt. Die Symptome der depressiven Erkrankung sind bei den betroffenen Patienten unterschiedlich, dazu zählen jedoch häufig tiefe Traurigkeit, ein Gefühl der Wertlosigkeit, der Verlust des Interesses an Lieblingsbeschäftigungen, Schlafstörungen, das Gefühl, gebremst zu sein, Angstgefühle sowie Gewichtsveränderungen.

Der zu erwartende Nutzen von Valdoxan ist, die Beschwerden im Zusammenhang mit Ihrer Depression zu bessern und schrittweise zu beseitigen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Valdoxan beachten?

Valdoxan darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie allergisch gegen Agomelatin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- **wenn Ihre Leber nicht richtig arbeitet (Leberfunktionsstörung).**
- wenn Sie Fluvoxamin (ein anderes Arzneimittel zur Behandlung von depressiven Erkrankungen) oder Ciprofloxacin (ein Antibiotikum) einnehmen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Es kann Gründe geben, weshalb Valdoxan möglicherweise nicht für Sie geeignet ist:

- Wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die die Leber beeinflussen, fragen Sie Ihren Arzt diesbezüglich um Rat.
- Wenn Sie übergewichtig oder fettleibig sind, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.
- Wenn Sie Diabetiker sind, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.
- Wenn bei Ihnen vor der Behandlung mit Valdoxan erhöhte Leberenzymwerte festgestellt wurden, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Valdoxan für Sie geeignet ist.

- Wenn Sie unter einer bipolaren Störung leiden, manische Symptome hatten oder diese entstehen (d.h. eine Phase ungewöhnlich starker Erregbarkeit und Gefühle), sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie beginnen, das Arzneimittel einzunehmen bzw. weiterhin einnehmen (siehe auch Abschnitt 4 „*Welche Nebenwirkungen sind möglich*“).
- Wenn Sie an Demenz leiden, wird Ihr Arzt individuell beurteilen, ob Valdoxan für Sie geeignet ist.

Während Ihrer Behandlung mit Valdoxan:

Was ist zu tun, um mögliche schwerwiegende Leberprobleme zu vermeiden

- Ihr Arzt sollte **vor Beginn der Behandlung** überprüft haben, ob Ihre Leber richtig arbeitet. Bei manchen Patienten können während der Behandlung mit Valdoxan erhöhte Leberenzymwerte im Blut auftreten. Deshalb sollen zu folgenden Zeitpunkten Nachfolgeuntersuchungen erfolgen:

	vor Behandlungs- beginn oder Dosissteigerung	nach ca. 3 Wochen	nach ca. 6 Wochen	nach ca. 12 Wochen	nach ca. 24 Wochen
Blutuntersuchung	✓	✓	✓	✓	✓

Basierend auf der Auswertung dieser Tests wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie Valdoxan weiter einnehmen oder absetzen sollen (siehe auch Abschnitt 3 "*Wie ist Valdoxan einzunehmen*").

Achten Sie auf Anzeichen und Symptome, die darauf hindeuten, dass Ihre Leber nicht richtig arbeitet

- **Wenn Sie eines der folgenden Anzeichen und Symptome von Leberproblemen beobachten: ungewöhnlich dunkler Urin, hell gefärbter Stuhl, gelbe Haut/Augen, Schmerzen im rechten Oberbauch, ungewöhnliche Erschöpfung (vor allem im Zusammenhang mit den anderen hier aufgeführten Symptomen), holen Sie unverzüglich den Rat Ihres Arztes ein, der Ihnen gegebenenfalls raten wird, Valdoxan abzusetzen.**

Die Wirksamkeit von Valdoxan bei Patienten ab 75 Jahren ist nicht belegt. Valdoxan sollte daher bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Suizidgedanken und Verschlechterung Ihrer Depression

Wenn Sie depressiv sind, können Sie manchmal Gedanken daran haben, sich selbst zu verletzen oder Suizid zu begehen. Solche Gedanken können bei der erstmaligen Anwendung von Antidepressiva verstärkt sein, denn alle diese Arzneimittel brauchen einige Zeit bis sie wirken, gewöhnlich etwa zwei Wochen, manchmal auch länger.

Das Auftreten derartiger Gedanken ist wahrscheinlicher,

- wenn Sie bereits früher einmal Gedanken daran hatten, sich das Leben zu nehmen oder daran gedacht haben, sich selbst zu verletzen.
- wenn Sie ein junger Erwachsener sind. Ergebnisse aus klinischen Studien haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidverhalten bei jungen Erwachsenen (im Alter bis 25 Jahre) gezeigt, die unter einer psychiatrischen Erkrankung litten und mit einem Antidepressivum behandelt wurden. Gehen Sie zu einem Arzt oder suchen Sie unverzüglich ein Krankenhaus auf, wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt Gedanken daran entwickeln, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen.

Es kann hilfreich sein, wenn Sie einem Freund oder Verwandten erzählen, dass Sie depressiv sind. Bitten Sie diese Personen, diese Packungsbeilage zu lesen. Fordern Sie sie auf, Ihnen mitzuteilen, wenn sie den Eindruck haben, dass sich Ihre Depression verschlimmert oder wenn sie sich Sorgen über Verhaltensänderungen bei Ihnen machen.

Kinder und Jugendliche

Valdoxan wird bei Kindern unter 7 Jahren aufgrund von mangelnden Informationen nicht empfohlen. Es liegen keine Daten vor.

Valdoxan sollte bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 7 bis 17 Jahren nicht angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen sind.

Einnahme von Valdoxan zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Sie dürfen Valdoxan nicht zusammen mit bestimmten Arzneimitteln einnehmen (siehe auch „*Valdoxan darf nicht eingenommen werden*“ in Abschnitt 2): Fluvoxamin (ein anderes Arzneimittel zur Behandlung von depressiven Erkrankungen) und Ciprofloxacin (ein Antibiotikum) können die zu erwartende Dosis von Agomelatin in Ihrem Blut verändern.

Achten Sie darauf, Ihren Arzt über die Einnahme folgender Arzneimittel zu informieren: Propranolol (ein Betablocker zur Behandlung des Bluthochdrucks), Enoxacin (Antibiotikum).

Informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie mehr als 15 Zigaretten pro Tag rauchen.

Einnahme von Valdoxan zusammen mit Alkohol

Es ist nicht zu empfehlen, Alkohol während einer Behandlung mit Valdoxan zu trinken.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie Valdoxan einnehmen, sollten Sie abstillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es kann bei Ihnen zu Schwindelgefühl oder Schläfrigkeit kommen, was Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann. Sie sollten sicherstellen, dass Ihre Reaktionsfähigkeit normal ist, bevor Sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

Valdoxan enthält Lactose

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Valdoxan enthält Natrium

Valdoxan enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, das heißt es ist nahezu "natriumfrei".

3. Wie ist Valdoxan einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis von Valdoxan beträgt eine Tablette (25 mg) beim Zubettgehen. In manchen Fällen kann der Arzt eine höhere Dosis verordnen (50 mg), das heißt zwei Tabletten beim Zubettgehen.

Art der Anwendung

Valdoxan ist zum Einnehmen bestimmt. Schlucken Sie Ihre Tablette mit etwas Wasser. Valdoxan kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

Bei den meisten depressiven Patienten beginnt Valdoxan innerhalb von zwei Wochen nach Behandlungsbeginn auf die Symptome einer Depression zu wirken.

Um sicherzustellen, dass Sie beschwerdefrei sind, sollte die Behandlung Ihrer Depression über einen ausreichenden Zeitraum von mindestens 6 Monaten erfolgen.

Der Arzt kann Ihnen Valdoxan auch dann noch verordnen, wenn Sie sich besser fühlen, um ein Wiederauftreten Ihrer depressiven Erkrankung zu verhindern.

Wenn Sie Nierenprobleme haben, wird Ihr Arzt individuell beurteilen, ob die Einnahme von Valdoxan für Sie sicher ist.

Kontrolle der Leberfunktion (siehe auch Abschnitt 2):

Ihr Arzt wird Laboruntersuchungen durchführen, um zu überprüfen, ob Ihre Leber richtig arbeitet, vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen, normalerweise nach 3, 6, 12 und 24 Wochen. Wenn Ihr Arzt die Dosis auf 50 mg erhöht, sollten Laboruntersuchungen durchgeführt werden, zu Beginn der Dosissteigerung und danach in regelmäßigen Abständen, normalerweise nach 3, 6, 12 und 24 Wochen. Falls es nach Ansicht des Arztes erforderlich ist, können daran anschließend weitere Laborkontrollen erfolgen.

Sie dürfen Valdoxan nicht einnehmen, wenn Ihre Leber nicht richtig arbeitet.

Wie wechselt man von einem Antidepressivum (SSRI/SNRI) auf Valdoxan?

Wenn Ihr Arzt Ihre bisherige antidepressive Behandlung von einem SSRI oder SNRI auf Valdoxan umstellt, wird sie/er Sie anleiten, wie Sie Ihr bisheriges Arzneimittel absetzen sollen, wenn Sie mit der Einnahme von Valdoxan beginnen.

Im Zusammenhang mit dem Absetzen Ihres bisherigen Arzneimittels können für einige Wochen Absetzsymptome auftreten, selbst dann, wenn die Dosierung Ihres bisherigen Antidepressivums schrittweise verringert wird.

Absetzsymptome beinhalten: Schwindel, Benommenheit, Schlafstörungen, Unruhe oder Angst, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Zittern. Diese Beschwerden sind in der Regel schwach bis mäßig ausgeprägt und verschwinden spontan innerhalb weniger Tage.

Wenn mit Valdoxan während der Ausschleichphase des bisherigen Arzneimittels begonnen wird, sollten mögliche Absetzsymptome nicht mit dem Fehlen eines frühen Ansprechens auf Valdoxan verwechselt werden.

Sie sollten mit Ihrem Arzt besprechen, wie Sie am besten Ihr bisheriges Antidepressivum absetzen, wenn Sie mit der Einnahme von Valdoxan beginnen.

Wenn Sie eine größere Menge von Valdoxan eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Valdoxan als vorgesehen eingenommen haben, oder wenn zum Beispiel ein Kind das Arzneimittel versehentlich eingenommen hat, wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt.

Es liegen nur begrenzt Erfahrungen zur Überdosierung mit Valdoxan vor. Zu den berichteten Symptomen gehören Schmerzen im oberen Bauchbereich, Schläfrigkeit, Ermüdung, Unruhe, Angst, Anspannung, Schwindel, Zyanose (blaue Färbung der Haut) oder Unwohlsein.

Wenn Sie die Einnahme von Valdoxan vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Nehmen Sie die nächste Dosis zur üblichen Zeit ein.

Der auf der Blisterpackung mit den Tabletten aufgedruckte Kalender soll Ihnen als Gedächtnisstütze dienen, wann Sie zum letzten Mal eine Tablette Valdoxan eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Valdoxan abbrechen

Beenden Sie die Einnahme des Arzneimittels nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt, auch wenn Sie sich besser fühlen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die meisten Nebenwirkungen sind in ihrer Ausprägung leicht oder mäßig. Sie treten normalerweise in den ersten beiden Behandlungswochen auf und sind im Allgemeinen vorübergehend.

Zu diesen Nebenwirkungen gehören:

- Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen): Kopfschmerzen
- Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen): Schwindel, Schläfrigkeit (Somnolenz), Schlafschwierigkeiten (Schlaflosigkeit), Übelkeit, Durchfall, Verstopfung, Bauchschmerzen, Rückenschmerzen, Müdigkeit, Angst, ungewöhnliche Träume, erhöhte Leberenzymwerte im Blut, Erbrechen, Gewichtszunahme
- Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen): Migräne, Kribbeln in Fingern und Zehen (Parästhesie), verschwommenes Sehen, Restless leg Syndrom (eine Erkrankung, die durch einen unkontrollierbaren Bewegungsdrang in den Beinen gekennzeichnet ist), Ohrensausen, vermehrtes Schwitzen (Hyperhidrose), Ekzem, Juckreiz, Urtikaria (Nesselsucht), Unruhe, Gereiztheit, Ruhelosigkeit, aggressives Verhalten, Alpträume, Manie/Hypomanie (siehe auch „*Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen*“ in Abschnitt 2), Suizidgedanken oder suizidales Verhalten, Verwirrtheit, Gewichtsabnahme, Muskelschmerzen
- Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen): Schwerer Hautausschlag (erythematöser Hautausschlag), Gesichtssödem (Schwellung) und Angioödem (Anschwellen von Gesicht, Lippen, Zunge und /oder Hals, was zu Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken führen kann), Hepatitis, gelbe Färbung der Haut oder des Augapfels (Gelbsucht), Leberversagen*, Halluzinationen, Unfähigkeit still zu halten (aufgrund körperlicher und mentaler Unruhe), Unfähigkeit die Harnblase vollständig zu entleeren

* es wurden wenige Fälle mit Lebertransplantation oder tödlichem Ausgang berichtet

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Valdoxan aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Valdoxan enthält

- Der Wirkstoff ist Agomelatin. Jede Filmtablette enthält 25 mg Agomelatin.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon (K30), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Stearinsäure (Ph.Eur.), Magnesiumstearat

(Ph.Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Glycerin, Macrogol 6000, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) und Titandioxid (E171).

Wie Valdoxan aussieht und Inhalt der Packung

Valdoxan 25 mg Filmtabletten (Tablette) sind länglich und orange-gelb.

Valdoxan 25 mg Filmtabletten sind in Kalenderpackungen (Blisterpackungen) zu 14, 28, 56, 84 oder 98 Tabletten erhältlich. Klinikpackungen mit 100 Filmtabletten sind ebenfalls erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankreich

Hersteller

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

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

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

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Nederland

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
Tél: +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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.