

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Valdoxan 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 25 mg αγομελατίνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 61,8 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Πορτοκαλοκίτρινο, επίμηκες, μήκους 9,5 mm, πλάτους 5,1 mm, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, με μπλε εκτύπωση του λογότυπου της εταιρείας στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Valdoxan ενδείκνυται για τη θεραπευτική αγωγή των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 25 mg μία φορά την ημέρα, χορηγούμενη από το στόμα, πριν τη βραδινή κατάκλιση.

Μετά από δύο εβδομάδες αγωγής, εάν δε σημειωθεί βελτίωση των συμπτωμάτων, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 50 mg μία φορά την ημέρα, δηλαδή δύο δισκία των 25 mg, που θα λαμβάνονται μαζί πριν τη βραδινή κατάκλιση.

Η απόφαση της αύξησης της δόσης θα πρέπει να σταθμίζεται με τον υψηλότερο κίνδυνο της αύξησης των τρανσαμινασών. Κάθε αύξηση της δόσης στα 50 mg θα πρέπει να γίνεται με βάση την εκτίμηση της ατομικής σχέσης οφέλους/ κινδύνου για κάθε ασθενή και με αυστηρή τήρηση της παρακολούθησης των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας.

Δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να γίνονται σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της αγωγής. Η αγωγή να μη ξεκινά εάν τα επίπεδα τρανσαμινασών υπερβαίνουν κατά 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4). Κατά τη διάρκεια της αγωγής πρέπει να γίνεται έλεγχος των τρανσαμινασών περιοδικά, μετά από περίπου τρεις εβδομάδες, έξι εβδομάδες (λήξη της οξείας φάσης), δώδεκα εβδομάδες και εικοσιτέσσερις εβδομάδες (λήξη της φάσης συντήρησης) και από εκεί και στο εξής όποτε ενδείκνυται κλινικά (βλέπε παράγραφο 4.4). Η αγωγή πρέπει να διακόπτεται εάν τα επίπεδα των τρανσαμινασών υπερβαίνουν κατά 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Όταν η δόση αυξάνεται, οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να διενεργούνται πάλι με την ίδια συχνότητα όπως και κατά την έναρξη της αγωγής.

Διάρκεια αγωγής

Οι ασθενείς με κατάθλιψη θα πρέπει να ακολουθούν αγωγή για επαρκές χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών, ώστε να διασφαλίζεται ότι έχουν εξαλειφθεί τα συμπτώματα.

Αλλαγή της αγωγής από αντικαταθλιπτικό SSRI/SNRI στην αγομελατίνη

Οι ασθενείς μετά την διακοπή από αντικαταθλιπτικό SSRI/SNRI, μπορεί να εκδηλώσουν συμπτώματα διακοπής.

Πρέπει να συμβουλευέστε την ΠΧΠ του χορηγούμενου SSRI/SNRI, ως προς το πώς να διακόπτεται η αγωγή για να αποφεύγεται αυτό. Μπορεί να ξεκινήσει αμέσως η χορήγηση αγομελατίνης, ενώ μειώνεται προοδευτικά η δόση ενός SSRI/SNRI (βλ. παράγραφο 5.1)

Διακοπή αγωγής

Δεν απαιτείται βαθμιαία μείωση της δόσης κατά τη διακοπή της αγωγής

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της αγομελατίνης (25 έως 50 mg/ημέρα) έχει αποδειχτεί σε ηλικιωμένους ασθενείς με κατάθλιψη (<75 ετών). Δεν έχει αποδειχθεί η δράση του σε ασθενείς ≥ 75 ετών. Επομένως, η αγομελατίνη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς αυτής της ηλικιακής ομάδας (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.1). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης αναφορικά με την ηλικία (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχει παρατηρηθεί σχετική μεταβολή των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της αγομελατίνης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Εντούτοις, περιορισμένα μόνο κλινικά στοιχεία για τη χρήση της αγομελατίνης σε καταθλιπτικούς ασθενείς με σοβαρή ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια είναι διαθέσιμα. Επομένως, η χορήγηση αγομελατίνης σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η αγομελατίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αγομελατίνης σε παιδιά από 2 ετών και άνω για τη θεραπεία των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της αγομελατίνης σε παιδιά ηλικίας έως 2 ετών για την ένδειξη των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Valdoxan μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ηπατική δυσλειτουργία (δηλαδή κίρρωση ή ενεργή ηπατική νόσος) ή υπέρβαση των τριανταμινασών κατά 3X από το ανώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP1A2 (π.χ. φλουβοξαμίνη, σιπροφλοξασίνη) (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις βλάβης του ήπατος, συμπεριλαμβανομένων ηπατικής ανεπάρκειας (κατ' εξαίρεση και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ηπατικής βλάβης έχουν αναφερθεί ελάχιστες περιπτώσεις με θανατηφόρο έκβαση ή μεταμόσχευση ήπατος), αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων που υπερβαίνουν κατά

10 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο, ηπατίτιδας και ίκτερου, σε ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με αγομελατίνη μετά την κυκλοφορία του στην αγορά (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι περισσότερες από αυτές εμφανίστηκαν κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας. Το είδος της ηπατικής βλάβης είναι κυρίως ηπατοκυτταρικό, με τις αυξημένες τρανσαμινάσες του ορού να επανέρχονται συνήθως στα φυσιολογικά επίπεδα με τη διακοπή της αγομελατίνης.

Θα πρέπει να δίδεται προσοχή πριν την έναρξη της θεραπείας και να ασκείται στενή παρακολούθηση καθόλη τη διάρκεια της αγωγής σε όλους τους ασθενείς, ιδιαίτερα εάν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου ηπατικής βλάβης ή συνυπάρχουσες αγωγές που σχετίζονται με κίνδυνο ηπατικής βλάβης.

Πριν την έναρξη της αγωγής

Θεραπεία με Valdoxan θα πρέπει να συνταγογραφείται μόνο μετά από προσεκτική εξέταση του οφέλους και του κινδύνου, σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ηπατικής βλάβης π.χ. :

- παχυσαρκία/υπέρβαροι/μη αλκοολικής αιτιολογίας λιπώδη νόσο του ήπατος, διαβήτη,
- διαταραχή κατανάλωσης οινοπνεύματος ή/ και κατανάλωση μεγάλης ποσότητας οινοπνεύματος και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αγωγή με φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με κίνδυνο ηπατικής βλάβης.

Θα πρέπει να γίνονται δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας για τον προσδιορισμό των αρχικών τιμών σε όλους τους ασθενείς και η αγωγή να μη ξεκινά σε ασθενείς με αρχικές τιμές ALT και/ή AST >3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (βλ. παράγραφο 4.3). Απαιτείται προσοχή όταν το Valdoxan χορηγείται σε ασθενείς με από πριν την αγωγή αυξημένες τρανσαμινάσες (> από το ανώτατο φυσιολογικό όριο και ≤3 φορές το ανώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους).

- Συχνότητα δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας

- πριν την έναρξη της θεραπείας
- και στη συνέχεια:
 - μετά από περίπου 3 εβδομάδες
 - μετά από περίπου 6 εβδομάδες (λήξη της οξείας φάσης)
 - μετά από περίπου 12 και 24 εβδομάδες (λήξη της φάσης συντήρησης)
 - και στο εξής όποτε ενδείκνυται κλινικά.
- Όταν αυξάνεται η δόση, οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να διενεργούνται και πάλι με την ίδια συχνότητα όπως και κατά την έναρξη της αγωγής.

Κάθε ασθενής που παρουσιάζει αυξημένες τρανσαμινάσες του ορού θα πρέπει να επαναλαμβάνει τις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας εντός 48 ωρών.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής

Η αγωγή με Valdoxan πρέπει να διακόπτεται άμεσα, εάν

- ο ασθενής παρουσιάσει συμπτώματα ή σημεία ενδεχόμενης ηπατικής βλάβης (όπως σκουρόχρωμα ούρα, ανοιχτόχρωμα κόπρανα, κίτρινο δέρμα/οφθαλμοί, πόνος στην άνω δεξιά κοιλιακή χώρα, νεοεμφανιζόμενη εμμένουσα και ανεξήγητη κόπωση)
- η αύξηση των τρανσαμινασών του ορού υπερβαίνει κατά 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο.

Μετά τη διακοπή της αγωγής με Valdoxan, οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να επαναλαμβάνονται μέχρι την επιστροφή των τρανσαμινασών του ορού στα φυσιολογικά όρια.

Χρήση σε παιδιατρικό πληθυσμό

Το Valdoxan δε συνιστάται για τη θεραπευτική αγωγή της κατάθλιψης σε ασθενείς κάτω των 18 ετών, εφόσον δεν έχει αποδειχτεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Valdoxan σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Σε κλινικές δοκιμές σε παιδιά και εφήβους που ακολούθησαν αγωγή με άλλα αντικαταθλιπτικά, παρατηρήθηκε συχνότερα αυτοκτονική συμπεριφορά (απόπειρα αυτοκτονίας και αυτοκτονικές σκέψεις) και εχθρότητα (κυρίως επιθετικότητα, αντιδραστική συμπεριφορά και οργή) συγκριτικά με όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι

Δεν έχει αποδειχθεί η δράση της αγομελατίνης σε ασθενείς ≥ 75 ετών, επομένως η αγομελατίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται από ασθενείς αυτής της ηλικιακής ομάδας (βλέπε επίσης παραγράφους 4.2 και 5.1).

Χρήση σε ηλικιωμένους με άνοια

Το Valdoxan δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπευτική αγωγή μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, εφόσον δεν έχει αποδειχτεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Valdoxan σε αυτούς τους ασθενείς.

Διπολική διαταραχή / μανία / υπομανία

Το Valdoxan θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό διπολικής διαταραχής, μανίας ή υπομανίας και θα πρέπει να διακόπτεται εάν κάποιος ασθενής εκδηλώσει συμπτώματα μανίας (βλέπε παράγραφο 4.8).

Αυτοκτονία/αυτοκτονικές σκέψεις

Η κατάθλιψη συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοκαταστροφής και αυτοκτονίας (αυτοκτονικά επεισόδια). Ο κίνδυνος αυτός επιμένει έως ότου επέλθει σημαντική ύφεση. Επειδή η βελτίωση μπορεί να μην εκδηλωθεί κατά τις πρώτες εβδομάδες αγωγής ή και αργότερα, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά μέχρις ότου σημειωθεί αυτή η βελτίωση. Σύμφωνα με τη γενική κλινική εμπειρία, ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί κατά τα πρώτα στάδια της ανάρρωσης.

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ιστορικό αυτοκτονικών επεισοδίων ή εκείνοι που εκδηλώνουν σημαντικό βαθμό αυτοκτονικού ιδεασμού πριν την έναρξη της αγωγής αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή απόπειρας αυτοκτονίας και θα πρέπει να τυγχάνουν προσεκτικής παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της αγωγής. Μια μετα-ανάλυση ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών με αντικαταθλιπτικά σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με αντικαταθλιπτικά, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς κάτω των 25 ετών.

Στενή επίβλεψη των ασθενών και ιδιαίτερα των ασθενών υψηλού κινδύνου θα πρέπει να συνοδεύει την αγωγή, κυρίως κατά τα πρώτα στάδια της αγωγής και μετά από κάθε τροποποίηση της δόσης. Οι ασθενείς (και οι περιθάλποντες αυτούς) θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για την αναγκαιότητα παρακολούθησης κάθε κλινικής επιδείνωσης, αυτοκτονικής συμπεριφοράς ή σκέψεων και ασυνήθιστων μεταβολών της συμπεριφοράς και να αναζητούν άμεσα ιατρική συμβουλή εάν εκδηλωθούν τέτοιου είδους συμπτώματα.

Συνδυασμός με αναστολείς του CYP1A2 (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5)

Προσοχή θα πρέπει να δίδεται όταν το Valdoxan συνταγογραφείται με μέτριους αναστολείς του CYP1A2 (π.χ. προπρανολόλη, ενοξασίνη) γιατί μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη έκθεση στην αγομελατίνη.

Δυσανεξία στη λακτόζη

Το Valdoxan περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

Επίπεδο νατρίου

Το Valdoxan περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23mg) ανά δισκίο, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πιθανές αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν την αγομελατίνη

Η αγομελατίνη μεταβολίζεται κυρίως από το κυτόχρωμα P450 1A2 (CYP1A2) (90%) και το CYP2C9/19 (10%). Τα φαρμακευτικά προϊόντα που αλληλεπιδρούν με αυτά τα ισοένζυμα μπορεί να μειώσουν ή να αυξήσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της αγομελατίνης.

Η φλουβοξαμίνη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP1A2 και μέτριος αναστολέας του CYP2C9, αναστέλλει σημαντικά το μεταβολισμό της αγομελατίνης, με αποτέλεσμα αύξηση της έκθεσης στην αγομελατίνη κατά 60 φορές (εύρος 12-412).

Συνεπώς, αντενδείκνυται η συγχορήγηση του Valdoxan με ισχυρούς αναστολείς του CYP1A2 (π.χ. φλουβοξαμίνη, σπιροφλοξασίνη).

Ο συνδυασμός της αγομελατίνης με οιστρογόνα (μέτριοι αναστολείς του CYP1A2) έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη έκθεση στην αγομελατίνη κατά αρκετές φορές. Παρόλο που δεν υπήρξε κάποιο ειδικό σήμα για την ασφάλεια σε 800 ασθενείς που ελάμβαναν αγωγή σε συνδυασμό με οιστρογόνα, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν η αγομελατίνη συνταγογραφείται με άλλους μέτριους αναστολείς του CYP1A2 (π.χ. προπρανολόλη, ενοξασίνη) μέχρι να αποκτηθεί περαιτέρω εμπειρία (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ριφαμπικίνη ένας επαγωγέας και των τριών κυτοχρωμάτων που σχετίζονται με τον μεταβολισμό της αγομελατίνης μπορεί να μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα της αγομελατίνης.

Το κάπνισμα επάγει το CYP1A2 και έχει δείχτει ότι μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα της αγομελατίνης κυρίως σε βαρείς καπνιστές (≥ 15 τσιγάρα/ημέρα) (βλέπε παράγραφο 5.2).

Δυνατότητα της αγομελατίνης να επηρεάζει άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

In vivo, η αγομελατίνη δεν επάγει τα ισοένζυμα CYP450. Η αγομελατίνη δεν αναστέλλει ούτε το CYP1A2 *in vivo* ούτε το άλλο CYP450 *in vitro*. Επομένως, η αγομελατίνη δε μεταβάλλει την έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP 450.

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Σε κλινικές δοκιμές φάσης I, δε βρέθηκαν στοιχεία που να αποδεικνύουν φαρμακοκινητική ή φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση με φαρμακευτικά προϊόντα που θα μπορούσαν να συνταγογραφηθούν ταυτόχρονα με το Valdoxan στον πληθυσμό στόχο: βενζοδιαζεπίνες, λίθιο, παροξετίνη, φλουκοναζόλη και θεοφυλλίνη.

Οινόπνευμα

Δε συνιστάται ο συνδυασμός αγομελατίνης με οινόπνευμα.

Ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT)

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση αγομελατίνης και ECT. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν προσπασμωδικές ιδιότητες (βλέπε παράγραφο 5.3). Επομένως, θεωρούνται απίθανες οι κλινικές επιπτώσεις της ταυτόχρονης αγωγής με ECT και αγομελατίνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι ελάχιστα τα δεδομένα (λιγότερα από 300 περιστατικά έκβασης της εγκυμοσύνης) από τη χρήση της αγομελατίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική

ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3). Σαν μέτρο προφύλαξης, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του Valdoxan κατά τη διάρκεια της κύησης.

Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν η αγομελατίνη/οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε πειραματόζωα έχουν δείξει απέκκριση της αγομελατίνης/των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε 5.3). Ο κίνδυνος για τα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να λαμβάνεται απόφαση για διακοπή της γαλουχίας ή για διακοπή/αποχή από τη θεραπεία με Valdoxan, λαμβάνοντας υπ' όψη το όφελος από τη γαλουχία για το παιδί και το όφελος από τη θεραπεία για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Μελέτες αναπαραγωγής στον επίμυ και τον κόνικλο δεν έδειξαν επίδραση της αγομελατίνης στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η αγομελατίνη επηρεάζει ελάχιστα την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Λαμβάνοντας υπ' όψη ότι η ζάλη και η υπνηλία είναι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι ασθενείς θα πρέπει να προσέχουν όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνήθως ήπιες ή μέτριες και εκδηλώθηκαν κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες αγωγής. Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πονοκέφαλος, ναυτία και ζάλη. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνήθως παροδικές και δεν οδηγούσαν γενικά σε διακοπή της αγωγής.

Καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες έναντι εικονικού φαρμάκου ή έναντι ενεργού συστατικού. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται στη συνέχεια με βάση την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Οι συχνότητες δεν είναι προσαρμοσμένες ως προς το εικονικό φάρμακο.

Συστημική κατηγορία οργάνου	Συχνότητα	Όρος που προτιμάται
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Άγχος
		Μη φυσιολογικά όνειρα*
	Όχι συχνές	Αυτοκτονικές σκέψεις ή συμπεριφορά (βλ. παράγραφο 4.4)
		Διέγερση και σχετικά συμπτώματα* (όπως ευερεθιστότητα και ανησυχία)
		Επιθετικότητα*
	Εφιάλτες*	

		Μανία/υπομανία* Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να οφείλονται και σε υποκείμενη νόσο (βλ. παράγραφο 4.4). Συγχυτική κατάσταση*
	Σπάνιες	Ψευδαισθήσεις*
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Πονοκέφαλος
	Συχνές	Ζάλη
		Υπνηλία
		Αϋπνία
	Όχι συχνές	Ημικρανία
		Παραίσθησία
		Σύνδρομο ανήσυχων ποδών*
Σπάνιες	Ακαθυσία*	
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές	Θαμπή όραση
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές	Εμβοές*
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές	Ναυτία
		Διάρροια
		Δυσκοιλιότητα
		Κοιλιακό άλγος
		Έμετος*
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	Αύξηση της ALT ή/και της AST (σε κλινικές μελέτες, αυξήσεις >3 φορές από το ανώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους για την ALT ή/και την AST παρατηρήθηκαν στο 1,2% των ασθενών που λάμβαναν αγομελατίνη 25 mg την ημέρα και στο 2,6% των ασθενών που λάμβαναν αγομελατίνη 50 mg ημέρα έναντι 0,5% με placebo).
		Όχι συχνές
	Σπάνιες	Ηπατίτιδα
		Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση* (>3 φορές από το ανώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους)
		Ηπατική ανεπάρκεια* (1)
		Ίκτερος*
	Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές
Έκζεμα		
Κνησμός*		
Κνίδωση*		

	Σπάνιες	Ερυθματώδες εξάνθημα Οίδημα προσώπου και αγγειοοίδημα*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές Όχι συχνές	Οσφυαλγία Μυαλγία*
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Σπάνιες	Κατακράτηση ούρων*
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Κόπωση
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές Όχι συχνές	Αύξηση του σωματικού βάρους* Μείωση του σωματικού βάρους*

*Συχνότητα που έχει εκτιμηθεί από τις κλινικές δοκιμές για ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν από αυθόρμητη αναφορά.

(1) Κατ'εξάιρεση και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ηπατικής βλάβης έχουν αναφερθεί ελάχιστες περιπτώσεις με θανατηφόρο έκβαση ή μεταμόσχευση ήπατος.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Είναι περιορισμένη η εμπειρία σχετικά με την υπερδοσολογία αγομελατίνης. Η εμπειρία με την υπερδοσολογία αγομελατίνης έχει δείξει ότι, επιγαστραλγία, υπνηλία, κόπωση, διέγερση, άγχος, πίεση, ζαλάδα, κυάνωση ή αίσθημα κακουχίας έχουν αναφερθεί.

Ένα άτομο που είχε λάβει 2.450 mg αγομελατίνης ανένηψε αυτόματα χωρίς καρδιαγγειακές και βιολογικές διαταραχές.

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχουν γνωστά ειδικά antidota για την αγομελατίνη. Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας θα πρέπει να συνίσταται σε αγωγή των κλινικών συμπτωμάτων και έλεγχο ρουτίνας. Συνιστάται ιατρική παρακολούθηση σε εξειδικευμένο περιβάλλον.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ψυχοαναληπτικά, άλλα αντικαταθλιπτικά, κωδικός ATC: N06AX22

Μηχανισμός δράσης

Η αγομελατίνη είναι μελατονινεργικός αγωνιστής (των υποδοχέων MT₁ και MT₂) και ανταγωνιστής των υποδοχέων 5-HT_{2C}. Μελέτες σύνδεσης δείχνουν ότι η αγομελατίνη δεν ασκεί καμιά επίδραση στην πρόσληψη των μονοαμινών και δεν έχει συγγένεια με τους α, β αδρενεργικούς, ισταμινεργικούς, χολινεργικούς, ντοπαμινεργικούς υποδοχείς και τους υποδοχείς βενζοδιαζεπίνης.

Η αγομελατίνη συντονίζει εκ νέου τους κιρκάδιους ρυθμούς σε μοντέλα ζώων με αποδιοργάνωση των κιρκάδιων ρυθμών. Η αγομελατίνη αυξάνει την έκλυση νοραδρεναλίνης και ντοπαμίνης ειδικά στο μετωπιαίο φλοιό και δεν επηρεάζει τα εξωκυττάρια επίπεδα σεροτονίνης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η αγομελατίνη έχει επιδείξει αντικαταθλιπτικού τύπου δράση σε μοντέλα ζώων με κατάθλιψη (δοκιμασία εκμαθημένης απελπισίας, δοκιμασία συμπεριφοριολογικής απελπισίας, χρόνιο ήπιο stress), καθώς και σε μοντέλα με αποσυντονισμό του κιρκάδιου ρυθμού και σε μοντέλα που σχετίζονται με stress και άγχος. Στον άνθρωπο, η αγομελατίνη διαθέτει ιδιότητες θετικής μετατόπισης φάσης: προκαλεί προώθηση φάσης του ύπνου, της μείωσης της θερμοκρασίας του σώματος και της έναρξης έκκρισης της μελατονίνης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της αγομελατίνης σε μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια έχει μελετηθεί σε κλινικό πρόγραμμα που συμπεριέλαβε 7.900 ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή με αγομελατίνη. Δέκα ελεγχόμενες έναντι εικονικού φαρμάκου δοκιμές πραγματοποιήθηκαν για να διερευνηθεί η βραχυπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της αγομελατίνης στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή σε ενήλικες, με σταθερή δόση και/ ή σταδιακή αύξηση της δόσης. Στο τέλος της αγωγής (μετά από 6 ή 8 εβδομάδες), αποδείχθηκε σημαντική αποτελεσματικότητα της αγομελατίνης 25-50 mg, στις 6 από τις 10 βραχυπρόθεσμες διπλά τυφλές ελεγχόμενες έναντι εικονικού φαρμάκου δοκιμές. Το κύριο τελικό σημείο ήταν η μεταβολή στη βαθμολογία HAM-D-17 από τις αρχικές τιμές. Δεν κατέστη δυνατή η διαφοροποίηση της αγομελατίνης από το εικονικό φάρμακο σε δύο δοκιμές όπου η δραστική ουσία ελέγχου παροξετίνη ή φλουοξετίνη έδειξε ευαισθησία της μεθόδου ελέγχου. Η αγομελατίνη δεν συγκρίθηκε άμεσα με την παροξετίνη και την φλουοξετίνη καθώς οι συγκριτικοί αυτοί παράγοντες είχαν προστεθεί για να διασφαλισθεί η ευαισθησία της μεθόδου ελέγχου των δοκιμών. Σε δύο άλλες δοκιμές, δεν ήταν δυνατόν να εξαχθούν συμπεράσματα, γιατί οι δραστικές ουσίες ελέγχου, παροξετίνη ή φλουοξετίνη, δεν κατάφεραν να διαφοροποιηθούν από το εικονικό φάρμακο. Παρόλα αυτά, σε αυτές τις μελέτες δεν επιτρεπόταν η αύξηση της δόσης έναρξης είτε της αγομελατίνης, της παροξετίνης ή της φλουοξετίνης ακόμα και αν η ανταπόκριση δεν ήταν επαρκής. Αποτελεσματικότητα παρατηρήθηκε και σε πιο βαριά καταθλιπτικούς ασθενείς (βασική τιμή HAM D ≥ 25) σε όλες τις θετικές ελεγχόμενες έναντι εικονικού φαρμάκου δοκιμές.

Τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα με την αγομελατίνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Ανωτερότητα (2 δοκιμές) ή μη-κατωτερότητα (4 δοκιμές) έχει δειχθεί σε έξι από τις επτά μελέτες αποτελεσματικότητας σε ετερογενείς πληθυσμούς ενήλικων καταθλιπτικών ασθενών έναντι των SSRI/SNRI (σερτραλίνη, εσιταλοπράμη, φλουοξετίνη, βενλαφαξίνη ή ντουλοξετίνη). Η αντικαταθλιπτική δράση εκτιμήθηκε με τη βαθμολογία HAM-D-17 είτε ως πρωτεύον είτε ως δευτερεύον τελικό σημείο.

Η διατήρηση της αντικαταθλιπτικής αποτελεσματικότητας αποδείχθηκε σε δοκιμή πρόληψης της υποτροπής. Ασθενείς που ανταποκρίθηκαν σε 8/10 εβδομάδων οξεία αγωγή ανοιχτού σχεδιασμού με αγομελατίνη 25-50 mg μία φορά την ημέρα τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε αγομελατίνη 25-50 mg μία φορά την ημέρα είτε εικονικό φάρμακο, για ακόμα 6 μήνες. Η αγομελατίνη 25-50 mg μία φορά την ημέρα κατέδειξε στατιστικά σημαντική ανωτερότητα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (p=0,0001) ως προς τη μέτρηση κύριας έκβασης, την πρόληψη της καταθλιπτικής υποτροπής, όπως υπολογίζεται βάσει του χρόνου έως την εκδήλωση υποτροπής. Η συχνότητα εκδήλωσης υποτροπής κατά το 6μηνο διάστημα διπλά τυφλής παρακολούθησης ήταν 22% και 47% με αγομελατίνη και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

Η αγομελατίνη δε μεταβάλλει την εγρήγορση κατά τη διάρκεια της ημέρας και τη μνήμη σε υγιείς εθελοντές. Σε καταθλιπτικούς ασθενείς, η αγωγή με αγομελατίνη 25 mg αύξησε τον ύπνο βραδέος κύματος χωρίς μεταβολή της ποσότητας του ύπνου REM (Ταχεία Κίνηση Οφθαλμών) ή του λανθάνοντος χρόνου του ύπνου REM. Η αγομελατίνη 25 mg προκάλεσε επίσης προώθηση του χρόνου έναρξης του ύπνου και της ελάχιστης καρδιακής συχνότητας. Από την πρώτη εβδομάδα αγωγής, η επέλευση και η ποιότητα του ύπνου

βελτιώθηκαν σημαντικά χωρίς αδεξιότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας, όπως αξιολογείται από τους ασθενείς.

Σε ειδική συγκριτική δοκιμή για τη σεξουαλική δυσλειτουργία καταθλιπτικών ασθενών σε ύφεση, σημειώθηκε αριθμητική τάση (όχι στατιστικά σημαντική) προς μικρότερη εκδηλωθείσα σεξουαλική δυσλειτουργία με την αγομελατίνη απ' ό,τι με τη βενλαφαζίνη ως προς τις βαθμολογίες σεξουαλικής διέγερσης ή οργασμού, με βάση την κλίμακα SEXFX (Sex Effects Scale). Η συγκεντρωτική ανάλυση δοκιμών, που χρησιμοποίησαν την κλίμακα ASEX (Arizona Sexual Experience Scale – Κλίμακα Σεξουαλικής Εμπειρίας Αριζόνα), έδειξε ότι η αγομελατίνη δε συνδέεται με σεξουαλική δυσλειτουργία. Σε υγιείς εθελοντές, η αγομελατίνη διατήρησε τη σεξουαλική λειτουργία, συγκριτικά με την παροξετίνη.

Η αγομελατίνη ασκεί ουδέτερη δράση στην καρδιακή συχνότητα και στην αρτηριακή πίεση, σε κλινικές δοκιμές.

Σε δοκιμή που σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει τα συμπτώματα διακοπής με τη λίστα Σημεία και Συμπτώματα Διακοπής (DESS Discontinuation Emergent Signs and Symptoms), σε ασθενείς με κατάθλιψη σε ύφεση, η αγομελατίνη δεν προκάλεσε σύνδρομο εκ διακοπής μετά από αιφνίδια διακοπή της αγωγής. Η αγομελατίνη δεν έδειξε πιθανότητα πρόκλησης κατάχρησης, όπως εκτιμάται σε μελέτες υγιών εθελοντών με βάση ειδική οπτική αναλογική κλίμακα ή τη λίστα ελέγχου 49 σημείων του Κέντρου Έρευνας Εθισμού (ARCI - Addiction Research Center Inventory).

Δοκιμή ελεγχόμενη έναντι placebo, διάρκειας 8 εβδομάδων, με αγομελατίνη 25-50 mg/ημέρα, σε ηλικιωμένους ασθενείς με κατάθλιψη (≥ 65 ετών, N=222, εκ των οποίων οι 151 στην ομάδα αγομελατίνης) απέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά κατά 2,67 μονάδες στη συνολική βαθμολογία της κλίμακας HAM-D, που ήταν η κύρια έκβαση. Η ανάλυση του ποσοστού ανταποκριθέντων ήταν υπέρ της αγομελατίνης. Δεν παρατηρήθηκε βελτίωση σε υπερήλικες ασθενείς (≥ 75 ετών, N=69, εκ των οποίων 48 στην ομάδα αγομελατίνης). Η ανοχή της αγομελατίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς ήταν συγκρίσιμη με αυτή που παρατηρείται στους νεότερους ενήλικες.

Πραγματοποιήθηκε ειδική ελεγχόμενη, διάρκειας 3 εβδομάδων μελέτη, σε ασθενείς έπασχαν από μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και ανεπαρκή βελτίωση με παροξετίνη (έναν SSRI) ή βενλαφαζίνη (έναν SNRI). Όταν αντικαταστάθηκε η αγωγή με αυτά τα αντικαταθλιπτικά από την αγομελατίνη, τα συμπτώματα διακοπής εκδηλώθηκαν μετά τη διακοπή της αγωγής με SSRI ή SNRI, είτε μετά από αιφνίδια διακοπή, είτε μετά από σταδιακή διακοπή της προηγούμενης αγωγής. Αυτά τα συμπτώματα διακοπής είναι δυνατόν να συγχέονται με απουσία άμεσου οφέλους με την αγομελατίνη.

Το ποσοστό ασθενών με ένα τουλάχιστον σύμπτωμα διακοπής μία εβδομάδα μετά τη διακοπή της αγωγής με SSRI/SNRI ήταν μικρότερο στην ομάδα μακράς διάρκειας μείωσης της δόσης (προοδευτική μείωση της δόσης του προηγούμενου SSRI/SNRI σε διάστημα 2 εβδομάδων) απ' ό,τι στην ομάδα βραχείας διάρκειας μείωσης της δόσης (προοδευτική μείωση της δόσης του προηγούμενου SSRI/SNRI σε διάστημα 1 εβδομάδας) και στην ομάδα αιφνίδιας αντικατάστασης (αιφνίδια διακοπή): 56,1%, 62,6% και 79,8%, αντίστοιχα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την αγομελατίνη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπευτική αγωγή μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα

Η αγομελατίνη απορροφάται ταχέως και επαρκώς ($\geq 80\%$) μετά την από του στόματος χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι χαμηλή (< 5% στη θεραπευτική από του στόματος δόση) και η διακύμανση μεταξύ των ατόμων είναι σημαντική. Η βιοδιαθεσιμότητα είναι αυξημένη στις γυναίκες, συγκριτικά με τους

άνδρες. Η βιοδιαθεσιμότητα αυξάνεται με τη λήψη αντισυλληπτικών από το στόμα και μειώνεται με το κάπνισμα. Η συγκέντρωση αιχμής στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε 1 έως 2 ώρες.

Εντός του εύρους της θεραπευτικής δόσης, η συστηματική έκθεση στην αγομελατίνη αυξάνεται ανάλογα με τη δόση. Σε υψηλότερες δόσεις, σημειώνεται κορεσμός του φαινομένου πρώτης διόδου.

Η πρόσληψη τροφής (τυπικό γεύμα ή γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος) δε μεταβάλλει τη βιοδιαθεσιμότητα ή το ρυθμό απορρόφησης. Οι διακυμάνσεις αυξάνονται με τροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 35 l και η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 95% ανεξάρτητα από τη συγκέντρωση και δε μεταβάλλεται με την ηλικία, ούτε σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, όμως το ελεύθερο κλάσμα διπλασιάζεται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Βιομετατροπή

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η αγομελατίνη μεταβολίζεται ταχέως, κυρίως από το ηπατικό CYP1A2. Τα ισοένζυμα CYP2C9 και CYP2C19 εμπλέκονται επίσης, αλλά η συμβολή τους είναι μικρότερη. Οι κύριοι μεταβολίτες, υδροξυλιωμένη και απομεθυλιωμένη αγομελατίνη, δεν είναι δραστικοί, συζευγνύονται ταχέως και απομακρύνονται μέσω των ούρων.

Απομάκρυνση

Η απομάκρυνση είναι ταχεία, η μέση ημιπερίοδος ζωής στο πλάσμα είναι μεταξύ 1 και 2 ωρών και η κάθαρση είναι υψηλή (περίπου 1100 ml/min) και κυρίως μεταβολική.

Η απέκκριση είναι κυρίως (80%) ουρική και με τη μορφή μεταβολιτών, ενώ η ανίχνευση αμετάβλητης ουσίας στα ούρα είναι αμελητέα.

Η κινητική δε μεταβάλλεται μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχει παρατηρηθεί σχετική μεταβολή των φαρμακοκινητικών παραμέτρων σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (n=8, εφάπαξ δόση των 25mg), αλλά θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, καθώς μόνο περιορισμένα κλινικά δεδομένα είναι διαθέσιμα γι' αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ειδική μελέτη, που αφορούσε κίρρωτικούς ασθενείς με χρόνια ήπια (Child-Pugh τύπου A) ή μέτρια (Child-Pugh τύπου B) ηπατική δυσλειτουργία, η έκθεση στην αγομελατίνη 25 mg ήταν σημαντικά αυξημένη (κατά 70 και 140 φορές, αντίστοιχα), συγκριτικά με τους αντίστοιχους εθελοντές (κατά ηλικία, σωματικό βάρος και συνήθειες καπνίσματος) χωρίς ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.2, 4.3 και 4.4).

Ηλικιωμένοι

Φαρμακοκινητική μελέτη σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) κατέδειξε ότι, στη δόση των 25 mg, η μέση AUC και η μέση C_{max} ήταν περίπου 4-φορές και 13-φορές υψηλότερες σε ασθενείς ≥ 75 ετών, συγκριτικά με τους ασθενείς <75 ετών. Ο συνολικός αριθμός ασθενών που λάμβαναν 50 mg ήταν πολύ χαμηλός για να εξαχθούν οποιαδήποτε συμπεράσματα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Εθνολογικές ομάδες

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της φυλής στη φαρμακοκινητική της αγομελατίνης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μύες, επίμυες και πιθήκους, παρατηρήθηκαν κατασταλτικές επιδράσεις, μετά από εφάπαξ και επαναλαμβανόμενη χορήγηση υψηλών δόσεων.

Σε τρωκτικά, παρατηρήθηκε έντονη επαγωγή του CYP2B και μέτρια επαγωγή των CYP1A και CYP3A, από τα 125 mg/kg/ημέρα, ενώ σε πιθήκους, η επαγωγή ήταν ελαφρά για τα CYP2B και CYP3A στα 375 mg/kg/ημέρα. Δεν παρατηρήθηκε ηπατοτοξικότητα σε τρωκτικά και πιθήκους, στις μελέτες τοξικότητας με επαναλαμβανόμενη δόση.

Η αγομελατίνη περνά στον πλακούντα και στα έμβρυα επίμυων σε κυοφορία.

Μελέτες αναπαραγωγικής ικανότητας σε επίμυες και κονίκλους δεν έδειξαν επίδραση της αγομελατίνης στη γονιμότητα, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, την προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη.

Μία σειρά τυποποιημένων δοκιμών γονοτοξικότητας *in vitro* και *in vivo* κατέληξε ότι η αγομελατίνη δεν ασκεί μεταλλαξιογόνο ή κλαστογόνο δράση.

Σε μελέτες καρκινογένεσης, η αγομελατίνη προκάλεσε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ηπατικών όγκων σε επίμυ και μυ, σε δόση τουλάχιστον 110πλάσια της θεραπευτικής. Οι ηπατικοί όγκοι συνδέονται πιθανά με ενζυμική επαγωγή που αφορά συγκεκριμένα τα τρωκτικά. Η συχνότητα των καλοηθών μαστικών ινοαδενωμάτων που παρατηρούνται στον επίμυ αυξήθηκε με τις υψηλές εκθέσεις (60πλάσιες της έκθεσης στη θεραπευτική δόση), αλλά παραμένει εντός του εύρους των μαρτύρων ελέγχου.

Φαρμακολογικές μελέτες για την ασφάλεια δεν έδειξαν επίδραση της αγομελατίνης στο ρεύμα hERG (human Ether à-go-go Related Gene) ούτε στο δυναμικό ενέργειας κυττάρων Purkinje στο σκύλο. Η αγομελατίνη δεν έδειξε προσπασμωδικές ιδιότητες μετά από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση δόσεων έως 128 mg/kg σε μύες και επίμυες.

Δεν παρατηρήθηκε καμιά επίδραση της αγομελατίνης στη συμπεριφορά, οπτική και αναπαραγωγική λειτουργία νεαρών σε ηλικία πειραματόζωων. Σημειώθηκαν ήπιες μη δόσοεξαρτώμενες μειώσεις του σωματικού βάρους, που σχετίζονταν με τις φαρμακολογικές ιδιότητες, καθώς και κάποιες ήσσονος σημασίας επιδράσεις στο αναπαραγωγικό σύστημα αρσενικών πειραματόζωων, χωρίς καμιά διαταραχή στην αναπαραγωγική αποδοτικότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μονοϋδρική λακτόζη
Άμυλο αραβοσίτου
Ποβιδόνη (K30)
Νατριούχο καρβοξυμεθυλωμένο άμυλο τύπου A
Στεατικό οξύ
Στεατικό μαγνήσιο
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο

Επικάλυψη:

Υπρομελλόζη
Κίτρινο οξειδίο του σιδήρου (E172)
Γλυκερόλη
Πολυαιθυλενογλυκόλη (6000)
Στεατικό μαγνήσιο
Διοξειδίο του τιτανίου (E171)

Μελάνι εκτύπωσης που περιέχει κόμμεα λάκας, προπυλενογλυκόλη και λάκα αργιλίου ινδικοκαρμίνης (E132).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη αλουμινίου/PVC σε χάρτινα κουτιά.

Ημερολογιακές συσκευασίες που περιέχουν 14, 28, 56, 84 και 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Ημερολογιακές συσκευασίες των 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων για νοσοκομειακή χρήση.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Φεβρουαρίου 2009

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 12 Δεκεμβρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

MM/EEEE

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Les Laboratoires Servier Industrie, 905, route de Saran - 45520 Gidy, Γαλλία
Servier (Ireland) Industries Ltd, Gorey Road – Arklow - Co. Wicklow, Ιρλανδία
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A., ul. Annopol 6b - 03-236 Warszawa, Πολωνία
Laboratorios Servier, S.L, Avda. de los Madroños, 33 -28043 Madrid, Ισπανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και σε οποιαδήποτε επακόλουθη αναθεώρηση και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα πρέπει να συμφωνήσει με την Αρμόδια Εθνική Αρχή ως προς τη μορφή και το περιεχόμενο του οδηγού συνταγογράφησης προς τους ιατρούς, πριν την κυκλοφορία του στα Κράτη-Μέλη.

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα πρέπει να διασφαλίσει ότι κατά την πρώτη κυκλοφορία και μετά την κυκλοφορία όλοι οι ιατροί που πρόκειται να συνταγογραφήσουν ή να χρησιμοποιήσουν το Valdoxan θα πρέπει να έχουν προμηθευτεί αναθεωρημένο εκπαιδευτικό υλικό που να περιέχει τα ακόλουθα:

- Την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Τον Οδηγό Συνταγογράφησης προς τους ιατρούς, συμπεριλαμβανομένου του σχήματος παρακολούθησης ηπατικής λειτουργίας.

Ο Οδηγός Συνταγογράφησης προς τους ιατρούς πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα κύρια μηνύματα:

- Την ανάγκη ενημέρωσης των ασθενών για τον πιθανό κίνδυνο αύξησης των επιπέδων τρανσαμινασών, τον κίνδυνο ηπατικής βλάβης και για τις αλληλεπιδράσεις με ισχυρούς αναστολείς του CYP1A2 (π.χ. φλουβοξαμίνη, σιπροφλοξασίνη)
- Την ανάγκη της διεξαγωγής δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της αγωγής και, στη συνέχεια, περιοδικά, μετά από περίπου τρεις εβδομάδες, έξι εβδομάδες (λήξη της οξείας φάσης), δώδεκα και εικοσιτέσσερις εβδομάδες (λήξη της φάσης συντήρησης) και στο εξής όποτε ενδείκνυται κλινικά
- Την ανάγκη της διεξαγωγής δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας όταν αυξάνεται η δόση: οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να γίνονται ξανά με την ίδια συχνότητα όπως και κατά την έναρξη της αγωγής
- Οδηγίες για την περίπτωση εμφάνισης κλινικών συμπτωμάτων ηπατικής δυσλειτουργίας
- Οδηγίες για την περίπτωση μη φυσιολογικών δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας
- Θα πρέπει να εφιστάται προσοχή όταν η αγωγή χορηγείται σε ασθενείς με αυξημένες τρανσαμινάσες πριν από την αγωγή ($>$ από το ανώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους και ≤ 3 φορές από το ανώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους)
- Θα πρέπει να εφιστάται προσοχή όταν η αγωγή χορηγείται σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ηπατικής βλάβης, π.χ. παχυσαρκία / υπέρβαρο / μη αλκοολικής αιτιολογίας λιπώδη νόσο του ήπατος, διαβήτη, διαταραχή κατανάλωσης οινοπνεύματος ή/ και κατανάλωση μεγάλης ποσότητας οινοπνεύματος ή ταυτόχρονη αγωγή με φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με κίνδυνο ηπατικής βλάβης
- Ότι αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (δηλ. κίρρωση ή ενεργό ηπατική νόσο)
- Ότι αντενδείκνυται σε ασθενείς με τρανσαμινάσες που υπερβαίνουν κατά 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο
- Ότι αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ισχυρούς αναστολείς του CYP1A2.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα συμφωνήσει με την Εθνική Αρμόδια Αρχή του Κράτους-Μέλους για τη μορφοποίηση και το περιεχόμενο του εγχειριδίου για τον ασθενή.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διασφαλίσει ότι όλοι οι γιατροί που αναμένεται να συνταγογραφήσουν ή να χρησιμοποιήσουν το Valdoxan, έχουν προμηθευτεί εγχειρίδια ασθενών τα οποία θα διανεμούν στους ασθενείς στους οποίους θα συνταγογραφήσουν αυτό το φάρμακο.

Το Εγχειρίδιο των Ασθενών θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα σημαντικά μηνύματα:

- Πληροφορίες σχετικές με τον κίνδυνο ηπατικών αντιδράσεων και κλινικών σημείων σχετικών με ηπατικά προβλήματα
- Καθοδήγηση για το σχήμα παρακολούθησης της ηπατικής λειτουργίας
- Υπενθύμιση για τον καθορισμό ραντεβού για τη διενέργεια εξετάσεων αίματος.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Valdoxan 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αγομελατίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 25 mg agomelatine.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.
Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[EU/1/08/499/002] 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
[EU/1/08/499/003] 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
[EU/1/08/499/005] 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
[EU/1/08/499/006] 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
[EU/1/08/499/007] 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
[EU/1/08/499/008] 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Valdoxan 25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

{BLISTER}

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Valdoxan 25 mg δισκία
αγομελατίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Les Laboratoires Servier

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ.
Τρι.
Τετ.
Πεμ.
Παρ.
Σαβ.
Κυρ.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Valdoxan 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία αγομελατίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Valdoxan και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Valdoxan
3. Πώς να πάρετε το Valdoxan
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Valdoxan
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Valdoxan και ποια είναι η χρήση του

Το Valdoxan περιέχει την δραστική ουσία αγομελατίνη. Ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντικαταθλιπτικά. Το Valdoxan σας χορηγήθηκε για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της κατάθλιψής σας. Το Valdoxan χορηγείται σε ενήλικες.

Η κατάθλιψη είναι μία συνεχής διαταραχή της διάθεσης που επηρεάζει την καθημερινή ζωή. Τα συμπτώματα της κατάθλιψης ποικίλουν από άτομο σε άτομο, αλλά συχνά περιλαμβάνουν βαθιά θλίψη, αισθήματα απαξίωσης, απώλεια ενδιαφέροντος για αγαπημένες δραστηριότητες, διαταραχές του ύπνου, αίσθημα επιβράδυνσης, αισθήματα άγχους, μεταβολές του σωματικού βάρους.

Η κατάθλιψή σας πρέπει να αντιμετωπιστεί θεραπευτικά για επαρκές χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών ώστε να εξασφαλιστεί ότι έχετε απαλλαγεί από τα συμπτώματα.

Τα αναμενόμενα οφέλη του Valdoxan είναι η μείωση και η σταδιακή απομάκρυνση των συμπτωμάτων που συνδέονται με την κατάθλιψη.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Valdoxan

Μην πάρετε το Valdoxan

- σε περίπτωση αλλεργίας στην αγομελατίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που το ήπαρ σας δε λειτουργεί σωστά (ηπατική δυσλειτουργία).
- σε περίπτωση που παίρνετε φλουβοξαμίνη (άλλο φάρμακο που χρησιμοποιείται στη θεραπευτική αγωγή της κατάθλιψης) ή σιπροφλοξασίνη (αντιβιοτικό).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Μπορεί να υπάρχουν κάποιοι λόγοι για τους οποίους το Valdoxan να μην είναι κατάλληλο για σας:

- Εάν παίρνετε φάρμακα για τα οποία είναι γνωστό ότι επηρεάζουν το ήπαρ. Συμβουλευτείτε το γιατρό σχετικά με το ποιο φάρμακο είναι αυτό.
- Εάν είστε παχύσαρκος ή υπέρβαρος συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

- Εάν είστε διαβητικός, συμβουλευτείτε το γιατρό σας.
- Εάν έχετε αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων πριν την αγωγή, ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν το Valdoxan ενδείκνυται για εσάς.
- Εάν έχετε παρουσιάσει διπολική διαταραχή ή εάν εκδηλώσετε συμπτώματα μανίας (περίοδος μη φυσιολογικής υψηλής ευερεθιστότητας και συναισθημάτων) μιλήστε στο γιατρό σας πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο ή πριν να συνεχίσετε αυτό το φάρμακο (βλέπε επίσης «Πιθανές Ανεπιθύμητες Ενέργειες» στην παράγραφο 4).
- Εάν πάσχετε από άνοια, ο γιατρός σας θα προβεί σε ατομική αξιολόγηση ώστε να διαπιστώσει εάν είναι ασφαλές για σας να πάρετε το Valdoxan.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Valdoxan:

Τι να κάνετε για να αποφύγετε δυνητικά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες του ήπατος:

- Ο γιατρός σας θα πρέπει να έχει ελέγξει εάν το ήπαρ σας λειτουργεί κανονικά, **πριν την έναρξη της θεραπείας**. Μερικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα τους κατά τη διάρκεια της αγωγής με Valdoxan. Επομένως, εξετάσεις παρακολούθησης θα πρέπει να διενεργούνται στα ακόλουθα χρονικά διαστήματα:

	Πριν την έναρξη ή αύξηση της δόσης	Σε 3 εβδομάδες περίπου	Σε 6 εβδομάδες περίπου	Σε 12 εβδομάδες περίπου	Σε 24 εβδομάδες περίπου
Εξέταση αίματος	✓	✓	✓	✓	✓

Με βάση την αξιολόγηση αυτών των εξετάσεων ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα αρχίσετε ή θα συνεχίσετε να παίρνετε το Valdoxan (βλ. επίσης «Πώς να πάρετε το Valdoxan», παράγραφος 3).

Να επαγρυπνείτε για σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν ότι το ήπαρ σας δε λειτουργεί κανονικά

- **Εάν παρατηρήσετε κάποιο από αυτά τα σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατικά προβλήματα: ασυνήθιστα σκούρο χρώμα των ούρων, ανοιχτόχρωμα κόπρανα, κίτρινο χρώμα στο δέρμα/ οφθαλμούς, πόνο στην άνω δεξιά κοιλιακή χώρα, ανεξήγητη κόπωση (ειδικά να συνοδεύεται και με τα άλλα συμπτώματα που περιγράφονται παραπάνω), αναζητήστε άμεσα συμβουλή από το γιατρό σας ο οποίος μπορεί να σας συμβουλεύσει να διακόψετε το Valdoxan.**

Δεν έχει αποδειχθεί η δράση του Valdoxan σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω. Το Valdoxan πρέπει επομένως να μη χρησιμοποιείται από αυτούς τους ασθενείς.

Σκέψεις αυτοκτονίας και επιδείνωση της κατάθλιψής σας

Εάν είστε καταθλιπτικός, μπορεί ορισμένες φορές να σκεφτείτε να βλάψετε τον εαυτό σας ή να αυτοκτονήσετε. Αυτές οι σκέψεις μπορεί να αυξηθούν, όταν ξεκινάτε για πρώτη φορά αντικαταθλιπτικά, αφού όλα αυτά τα φάρμακα χρειάζονται χρόνο για να ενεργήσουν, συνήθως δύο εβδομάδες περίπου, αλλά και περισσότερο κάποιες φορές.

Μπορεί να έχετε περισσότερες πιθανότητες να σκέφτεστε έτσι:

- εάν σκεφτόσασταν προηγούμενα να αυτοκτονήσετε ή να βλάψετε τον εαυτό σας.
 - εάν είστε νεαρός ενήλικας. Πληροφορίες από κλινικές δοκιμές έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς σε νεαρούς ενήλικες (ηλικίας κάτω των 25 ετών) με ψυχιατρικές παθήσεις, οι οποίοι ακολουθούσαν αγωγή με αντικαταθλιπτικό.
- Εάν κάνετε σκέψεις να βλάψετε τον εαυτό σας ή να αυτοκτονήσετε, οποιαδήποτε στιγμή, επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή πηγαίνετε αμέσως σε νοσοκομείο.

Μπορεί να το βρείτε χρήσιμο να ενημερώσετε κάποιο συγγενή ή στενό φίλο ότι είστε καταθλιπτικός και να τους ζητήσετε να διαβάσουν αυτό το φύλλο οδηγιών. Μπορείτε να τους ζητήσετε να σας πουν εάν πιστεύουν ότι η κατάθλιψή σας επιδεινώνεται ή εάν ανησυχήσουν για κάποιες αλλαγές στη συμπεριφορά σας.

Παιδιά και έφηβοι

Το Valdoxan δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους (κάτω των 18 ετών).

Άλλα φάρμακα και Valdoxan

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Δεν πρέπει να πάρετε το Valdoxan μαζί με συγκεκριμένα φάρμακα (δείτε επίσης «Μην πάρετε το Valdoxan» στην παράγραφο 2): φλουβοξαμίνη (άλλο φάρμακο που χρησιμοποιείται στη θεραπευτική αγωγή της κατάθλιψης), σιπροφλοξασίνη (ένα αντιβιοτικό) μπορεί να επηρεάσουν την αναμενόμενη δόση αγομελατίνης στο αίμα σας.

Ενημερώστε οπωσδήποτε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα: προπρανολόλη (β-αποκλειστή που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπέρτασης), ενοξασίνη (αντιβιοτικό).

Ενημερώστε οπωσδήποτε το γιατρό σας αν καπνίζετε πάνω από 15 τσιγάρα/ ημέρα.

Το Valdoxan με οινόπνευμα

Δε συνιστάται η κατανάλωση οινοπνεύματος, ενώ ακολουθείτε αγωγή με Valdoxan.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται εάν παίρνετε Valdoxan.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μπορεί να αισθανθείτε ζάλη ή υπνηλία, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Βεβαιωθείτε ότι οι αντιδράσεις σας είναι φυσιολογικές πριν οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα.

Το Valdoxan περιέχει λακτόζη

Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα, επικοινωνήστε μαζί του πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Valdoxan περιέχει νάτριο

Το Valdoxan περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23mg) ανά δισκίο, δηλαδή «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Valdoxan

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση Valdoxan είναι ένα δισκίο (25 mg) πριν το βραδινό ύπνο. Σε κάποιες περιπτώσεις, ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει υψηλότερη δόση (50 mg), δηλαδή δύο δισκία μαζί πριν το βραδινό ύπνο.

Μέθοδος χορήγησης

Το Valdoxan προορίζεται για χρήση από το στόμα. Πρέπει να καταπιείτε το δισκίο σας με ένα ποτήρι νερό. Το Valdoxan μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Διάρκεια αγωγής

Το Valdoxan αρχίζει να δρα στα συμπτώματα της κατάθλιψης στα περισσότερα καταθλιπτικά άτομα μέσα σε δύο εβδομάδες από την έναρξη της αγωγής.

Η κατάθλιψή σας θα πρέπει να αντιμετωπίζεται για μία επαρκή περίοδο τουλάχιστον 6 μηνών για να διασφαλίσετε ότι είστε ελεύθεροι από τα συμπτώματα.

Ο γιατρός σας μπορεί να συνεχίσει να σας δίνει Valdoxan όταν αισθάνεστε καλύτερα, για να εμποδίσει την επανεμφάνιση της κατάθλιψής σας.

Εάν έχετε προβλήματα με τα νεφρά σας, ο γιατρός σας θα αξιολογήσει ειδικά για σας εάν είναι ασφαλές να πάρετε Valdoxan.

Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας (βλέπε επίσης παράγραφο 2):

Ο γιατρός σας θα σας κάνει εργαστηριακές εξετάσεις για να ελέγξει ότι το ήπαρ σας λειτουργεί σωστά πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια περιοδικά κατά τη διάρκεια της αγωγής, συνήθως μετά από 3 εβδομάδες, 6 εβδομάδες, 12 εβδομάδες και 24 εβδομάδες.

Εάν ο γιατρός σας αυξήσει τη δόση στα 50 mg, οι εργαστηριακές εξετάσεις θα πρέπει να διεξαχθούν και κατά την έναρξη αυτή και στη συνέχεια περιοδικά κατά τη διάρκεια της αγωγής, συνήθως μετά από 3 εβδομάδες, 6 εβδομάδες, 12 εβδομάδες και 24 εβδομάδες. Στη συνέχεια οι εξετάσεις θα διενεργούνται όποτε ο γιατρός σας κρίνει ότι είναι απαραίτητο.

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε το Valdoxan εάν το ήπαρ σας δε λειτουργεί σωστά.

Πώς να γίνει αλλαγή από ένα αντικαταθλιπτικό φάρμακο (SSRI/SNRI) σε Valdoxan;

Εάν ο γιατρός σας αλλάξει το προηγούμενο αντικαταθλιπτικό φάρμακο από SSRI ή SNRI σε Valdoxan θα σας συμβουλευσει στο πώς να διακόψετε το προηγούμενο φάρμακό σας όταν ξεκινάτε Valdoxan.

Μπορεί να παρουσιάσετε για λίγες βδομάδες συμπτώματα διακοπής που σχετίζονται με τη διακοπή του προηγούμενου φαρμάκου, ακόμα και αν το προηγούμενο αντικαταθλιπτικό φάρμακο μειώνεται σταδιακά. Στα συμπτώματα διακοπής περιλαμβάνονται: ζάλη, μούδιασμα, διαταραχή ύπνου, διέγερση ή άγχος, πονοκέφαλος, αίσθημα κόπωσης, αδιαθεσία και τρέμουλο. Αυτές οι επιδράσεις είναι συνήθως ήπιες έως μέτριες και εξαφανίζονται αμέσως μέσα σε λίγες ημέρες.

Εάν ξεκινήσει η χορήγηση Valdoxan ενώ μειώνεται η δόση του προηγούμενου φαρμάκου, τα πιθανά συμπτώματα διακοπής δεν πρέπει να συγχέονται με απουσία άμεσης επίδρασης του Valdoxan.

Πρέπει να συζητήσετε με το γιατρό σας για το ποιος είναι ο καλύτερος τρόπος για να σταματήσετε το προηγούμενο αντικαταθλιπτικό φάρμακο όταν ξεκινάτε Valdoxan.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Valdoxan από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Valdoxan από την κανονική ή εάν, για παράδειγμα, κάποιο παιδί έχει πάρει το φάρμακο κατά λάθος, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

Η εμπειρία της υπερδοσολογίας με Valdoxan είναι περιορισμένη, αλλά συμπτώματα που έχουν αναφερθεί περιλαμβάνουν πόνο στο ανώτερο τμήμα του στομάχου, υπνηλία, κόπωση, διέγερση, άγχος, πίεση, ζαλάδα, κυάνωση ή αίσθημα κακουχίας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Valdoxan

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Απλά συνεχίστε με την επόμενη δόση τη συνήθη ώρα.

Το ημερολόγιο που είναι τυπωμένο στην κυψέλη (blister) που περιέχει τα δισκία θα σας βοηθήσει να θυμάστε πότε πήρατε τελευταία φορά δισκίο Valdoxan.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε Valdoxan

Μη σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακό σας, χωρίς τη συμβουλή του γιατρού σας, ακόμα και αν αισθάνεστε καλύτερα.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες ή μέτριες. Συνήθως εκδηλώνονται κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες της αγωγής και είναι συνήθως παροδικές.

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

- Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να εκδηλωθούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα): πονοκέφαλος
- Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να εκδηλωθούν σε 1 στα 10 άτομα): ζάλη, νύστα (υπνηλία), δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία), ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, πόνος στην κοιλιακή χώρα, οσφυαλγία, κόπωση, άγχος, μη φυσιολογικά όνειρα, αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα σας, έμετος, αύξηση του σωματικού βάρους.
- Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να εκδηλωθούν σε 1 στα 100 άτομα): ημικρανία, μυρμηγκιασμοί των δαχτύλων των ποδιών και των χεριών (παραίσθησία), θαμπή όραση, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (μια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μη ελεγχόμενη παρόρμηση κίνησης των ποδιών), ήχος κουδουνίσματος στα αυτιά, υπερβολική εφίδρωση (υπεριδρωσία), έκζεμα, κνησμός, κνίδωση (εξάνθημα), διέγερση, ευερεθιστότητα, ανησυχία, επιθετική συμπεριφορά, εφιάλτες, μανία/υπομανία (βλέπε επίσης «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις με το *Valdoxan*» στην παράγραφο 2), αυτοκτονικές σκέψεις ή συμπεριφορά, σύγχυση, μείωση του σωματικού βάρους, πόνος στους μυς.
- Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να εκδηλωθούν σε 1 στα 1.000 άτομα): σοβαρό δερματικό εξάνθημα (ερυθηματώδες εξάνθημα), οίδημα προσώπου (πρήξιμο) και αγγειοοίδημα (πρήξιμο του προσώπου, των χειλέων, της γλώσσας και/ή του λαιμού που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση), ηπατίτιδα, κίτρινος χρωματισμός του δέρματος ή του λευκού των ματιών (ίκτερος), ηπατική ανεπάρκεια*, ψευδαισθήσεις, ανικανότητα να παραμείνει ακίνητος (λόγω φυσικής και πνευματικής αναταραχής), ανικανότητα στην πλήρη εκκένωση της ουροδόχου κύστης.

*Έχουν αναφερθεί ελάχιστες περιπτώσεις που οδήγησαν σε μεταμόσχευση ήπατος ή θάνατο.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το *Valdoxan*

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το *Valdoxan*

- Η δραστική ουσία είναι η αγομελατίνη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 25 mg αγομελατίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - μονοϋδρική λακτόζη, άμυλο αραβοσίτου, ποβιδόνη (K30), νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο τύπου Α, στεατικό οξύ, στεατικό μαγνήσιο, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο.

- υπρομελλόζη, γλυκερόλη, πολυαιθυλενογλυκόλη (6000), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172) και διοξείδιο του τιτανίου (E171).
- μελάνι εκτύπωσης: κόμμεα λάκας, προπυλενογλυκόλη και λάκα αργιλίου, ινδικοκαρμίνης (E132)

Εμφάνιση του Valdoxan και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Valdoxan 25 mg (δισκίο) είναι επιμήκη, πορτοκαλοκίτρινα, με μπλε εκτύπωση του «λογότυπου της εταιρείας» *  στη μία πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Valdoxan 25 mg διατίθενται σε κυψέλες με τυπωμένο ημερολόγιο. Οι συσκευασίες περιέχουν 14, 28, 56, 84 ή 98 δισκία. Συσκευασίες των 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων είναι επίσης διαθέσιμες για νοσοκομειακή χρήση.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Γαλλία

Παρασκευαστής

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

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

Anpharm Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.
03-236 Warszawa
ul. Annapol 6B
Πολωνία

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

S.A. Servier Benelux N.V.
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.
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

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

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

Malta

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

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

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 (Northern Ireland)

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.