

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Valdoxan 25 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 25 mg af agómelatíni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 61,8 mg af laktósa (sem einhýdrat)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Appelsínugul-gul, ílöng, 9,5 mm löng, 5,1 mm á breidd filmuhúðuð tafla með bláu kennimerki fyrirtækis á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Valdoxan er ætlað til meðferðar við alvarlegum þunglyndistímabilum hjá fullorðnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 25 mg einu sinni á dag, til inntöku áður en farið er að sofa á kvöldin. Eftir meðferð í tvær vikur, má auka skammtinn ef enginn bati hefur orðið, í 50 mg einu sinni á dag, þ.e. tvær 25 mg töflur, teknar saman áður en farið er að sofa á kvöldin.

Við ákvörðun um hækkun skammta þarf að taka tillit til aukinnar hættu á transamínasa hækkunum. Aukning skammta í 50 mg skal byggja á einstaklingsbundnu mati á ávinningi/áhættu og taka mið af ströngum kröfum um eftirlit með lifrarprófum.

Gera skal lifrarpróf hjá öllum sjúklingum áður en meðferð er hafin. Ekki á að hefja meðferð ef gildi transamínasa eru hærrí en 3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Meðan á meðferð stendur á að fylgjast reglulega með gildum transamínasa eftir um þrjár vikur, sex vikur (lok bráðafasa), eftir um tólf og tuttugu og fjórar vikur (lok viðhaldsfasa) og síðan þegar klínískar vísbendingar gefa tilefni til (sjá einnig kafla 4.4). Hætta á meðferð ef gildi transamínasa eru hærrí en 3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Þegar skammtar eru auknir á að framkvæma próf á lifrarstarfsemi aftur með sömu tíðni og þegar meðferð er hafin.

Meðferðarlengd

Sjúklinga með þunglyndi skal meðhöndla í nægilega langan tíma, minnst 6 mánuði til að tryggja að þeir séu orðnir einkennalausir.

Skript úr meðferð með SSRI/SNRI þunglyndislyfjum yfir í agómelatín

Sjúklingar geta fengið meðferðarrofseinkenni eftir að meðferð með SSRI/SNRI þunglyndislyfjum er hætt.

Til að komast hjá þessu ætti að skoða ráðleggingar í SmPC SSRI/SNRI þunglyndislyfsins um hvernig skuli hætta meðferð. Hægt er að hefja meðferð með agómelatíni samtímis því að dregið er úr skömmtum SSRI/SNRI lyfs (sjá kafla 5.1).

Meðferð hætt

Ekki er þörf fyrir að lækka skammta smám saman þegar meðferð er hætt.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Sýnt hefur verið fram á verkun og öryggi agómelatíns (25 til 50 mg/dag) hjá öldruðum þunglyndissjúklingum (< 75 ára). Engin áhrif eru staðfest fyrir sjúklinga ≥ 75 ára. Því á ekki að nota agómelatín hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.4 og 5.1). Ekki er þörf á skammtaaðlögun vegna aldurs (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engin breyting hefur komið fram sem skiptir máli á lyfjahvörfum agómelatíns hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi. Hins vegar liggja aðeins fyrir takmörkuð klínísk gögn varðandi notkun agómelatíns hjá þunglyndissjúklingum með alvarlega eða miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Því skal gæta varúðar þegar agómelatíni er ávísað hjá þessum sjúklingum.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki má nota agómelatín hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun agómelatíns hjá börnum 7 ára og eldri í meðferð við alvarlegum þunglyndistímabilum. Engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 4.4). Notkun agómelatíns á ekki við hjá börnum frá fæðingu að 2 ára aldri sem meðferð við alvarlegum þunglyndistímabilum.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Valdoxan filmuhúðaðar töflur má taka með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Skert lifrarstarfsemi (t.d. skorpulifur eða virkur lifrarsjúkdómur) eða ef gildi transamínasa eru meiri en þreföld efri mörk eðlilegra gilda (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Samhliða notkun öflugs CYP1A2 hemils (t.d. flúvoxamíns, cíprófloxacíns) (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eftirlit með lifrarstarfsemi

Tilkynnt hefur verið um lifrarskaða, þar með talin lifrabíln (í örfáum óvenjulegum tilfellum var tilkynnt um dauða eða lifrariþræðslu hjá sjúklingum með lifrar áhættuþætti), hækkun í gildum lifrarensíma upp fyrir tífold efri mörk eðlilegra gilda, lifrabólgu og gulu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með agómelatíni eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.8). Meirihluti þessara frávíka kom fram á fyrstu mánuðum meðferðar. Lifrarskaðar sem koma fram eru einkum skemmdir á lifrarfrumum, með hækkuðum gildum transamínasa, sem færast yfirleitt í eðlilegt horf á ný þegar notkun agómelatíns er hætt.

Gæta skal varúðar áður en meðferð er hafin og viðhafa náíð eftirlit meðan á meðferð stendur hjá öllum sjúklingum, einkum ef til staðar eru áhættuþættir vegna lifrarskemmda eða ef lyf sem tengjast hættu á lifrarskemmdum eru tekin samhliða.

Áður en meðferð er hafin

Ekki á að ávísa Valdoxan nema að undangengnu ítarlegu mati á ávinningi og áhættu hjá sjúklingum með áhættuþætti vegna lifrarskemmda, t.d:

- offitu/ofþyngd/fitulífur (ekki af völdum áfengis), sykursýki
- áfengisfíkn og/eða umtalsverða áfengisneyslu og hjá sjúklingum sem fá samtímis lyf sem tengjast hættu á lifrarskaða.

Gera á mælingar á lifrarstarfsemi hjá öllum sjúklingum áður en meðferð er hafin og ekki á að hefja meðferð hjá sjúklingum þar sem upphafsgildi ALAT og/eða ASAT eru >3 efri mörk eðlilegra gilda (sjá kafla 4.3). Gæta skal varúðar þegar Valdoxan er gefið sjúklingum sem eru með hækkuð gildi transamínasa áður en meðferð hefst (> efri mörk eðlilegra gilda og ≤ 3 efri mörk eðlilegra gilda).

• Tíðni lifrarprófa

- áður en meðferð er hafin

- og síðan:

- eftir u.þ.b. 3 vikur,
- eftir u.þ.b. 6 vikur (lok bráðafasa),
- eftir u.þ.b. 12 og 24 vikur (lok viðhaldsfasa),
- og síðan eftir því sem klínískt tilefni er til.

- Ef skammtar eru auknir á að gera mælingar á lifrarstarfsemi með sömu tíðni og þegar meðferð er hafin

Ef gildi transamínasa í sermi hækka á að endurtaka mælingar á lifrarstarfsemi sjúklingsins innan 48 klukkustunda.

Meðan á meðferð stendur

Hætta á meðferð með Valdoxan tafarlaust ef:

- fram koma einkennum eða ummerki hugsanlegra lifrarskemmda (svo sem dökkt þvag, ljósar hægðir, gul húð/augu, verkur í efri hluta kviðarholis, viðvarandi nýtilkomin og óútskýrð þreyta),
- gildi transamínasa í sermi hækka í meira en 3 x efri mörk eðlilegra gilda.

Eftir að meðferð með Valdoxan hefur verið hætt á að endurtaka mælingar á lifrarstarfsemi þar til gildi transamínasa í sermi eru aftur orðin eðlileg.

Notkun hjá börnum

Ekki er mælt með notkun Valdoxan við meðferð gegn þunglyndi hjá sjúklingum yngri en 18 ára, þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Valdoxan hjá þessum aldurshópi. Hegðun tengd sjálfsvígum (sjálfsvígstilraun og sjálfsvígshugsanir) og óvild (aðallega árásgirni, mótþróahegðun og reiði) kom oftast fyrir í klínískum rannsóknum hjá börnum og unglíngum sem fengu meðferð með öðrum þunglyndislyfjum en þeim sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.2).

Aldraðir

Engin áhrif af agómelatíni hjá sjúklingum ≥ 75 ára hafa verið staðfest og því eiga sjúklingar í þessum aldurshópi ekki að nota agómelatín (sjá einnig kafla 4.2 og 5.1).

Notkun hjá öldruðum með vitglöp

Valdoxan skal ekki nota við alvarlegum þunglyndistímabilum hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Valdoxan hjá þessum sjúklingum.

Geðhvarfasýki/Oflæti / ólmhugur

Gæta skal varúðar við notkun Valdoxan hjá sjúklingum með sögu um geðhvarfasýki, oflæti eða ólmhug og skal notkun hætt ef einkennum oflætis koma fram hjá sjúklingi (sjá kafla 4.8).

Sjálfsvíg/sjálfsvígshugsanir

Þunglyndi fylgir aukin hætta á sjálfsvígshugsunum, sjálfsskaða og sjálfsvígi (sjálfsvígstengd tilvik). Þessi hætta er fyrir hendi þar til umtalsverður bati á sér stað. Þar sem bati verður e.t.v. ekki á fyrstu vikum meðferðar eða lengur, þarf að hafa náð eftirlit með sjúklingum þar til slíkur bati verður. Það er almenn klínísk reynsla að sjálfsvígshætta getur aukist á fyrstu stigum batans.

Vitað er að sjúklingar með sögu um sjálfsvígstengda hegðun og þeir sem hafa umtalsverðar sjálfsvígshugsanir áður en meðferð er hafin, eiga frekar á hættu að fá sjálfsvígshugsanir eða gera tilraunir til sjálfsvígs og ætti að fylgjast mjög náið með þeim meðan á meðferð stendur. Safngreining á klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu á þunglyndislyfjum hjá fullorðnum sjúklingum með geðsjúkdóma sýndi fram á aukna hættu á sjálfsvígshæðun tengda þunglyndislyfjum samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum yngri en 25 ára.

Fylgjast skal náið með sjúklingum og sérstaklega þeim sem eru í verulegri áhættu, einkum í upphafi meðferðar og þegar skömmtum er breytt. Vekja ætti athygli sjúklinga (og umönnunaraðila sjúklinga) á nauðsyn þess að fylgjast með allri klínískri afturför, sjálfsvígshæðun eða hugsunum og óvenjulegum breytingum á hegðun og að leita læknis samstundis ef þessi einkenni koma fram.

Notkun ásamt CYP1A2 hemlum (sjá kafla 4.3 og 4.5)

Gæta skal varúðar við ávísun Valdoxan samhliða miðlungi öflugum CYP1A2 hemlum (t.d. própranolóli, enoxacín) sem gæti leitt til aukinnar útsetningar agómelatíns.

Laktósaóþol

Valdoxan inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, algeran laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Natríuminnihald

Valdoxan inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverri töflu, þ.e. er nánast natríumsnautt.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir sem hugsanlega hafa áhrif á agómelatín

Agómelatín er umbrotið aðallega fyrir tilstilli cýtókróm P450 1A2 (CYP1A2) (90%) og CYP2C9/19 (10%). Lyf sem hafa milliverkanir við þessi ísóensím gætu skert eða aukið aðgengi agómelatíns. Flúvoxamín, öflugur CYP1A2 og miðlungi öflugur CYP2C9 hemill hindrar greinilega umbrot agómelatíns sem veldur 60-faldri (á bilinu 12-412) aukningu á útsetningu agómelatíns.

Því má ekki nota Valdoxan samhliða öflugum CYP1A2 hemlum (t.d. flúvoxamíni, cíprófloxacín). Samhliða notkun agómelatíns og östrógena (miðlungi öflugugra CYP1A2 hemla) leiðir til þess að útsetning fyrir agómelatíni eykst margfalt. Þó að engin sérstök öryggisvísbinding hafi komið fram hjá 800 sjúklingum sem fengu meðferð samhliða östrógen notkun, skal gæta varúðar við ávísun agómelatíns samhliða öðrum miðlungi öflugum CYP1A2 hemlum (t.d. própranolóli, enoxacín) þar til meiri reynsla liggur fyrir (sjá kafla 4.4).

Rifampicín, sem örvar öll þrjú cýtókrómín sem eiga þátt í umbroti agómelatíns, getur dregið úr aðgengi agómelatíns.

Reykingar örva CYP1A2 og hafa sýnt að þær draga úr aðgengi agómelatíns, sérstaklega hjá stórreykingamönnum (≥ 15 sígarettur/dag) (sjá kafla 5.2).

Lyf sem hugsanlega verða fyrir áhrifum af agómelatíni

Agómelatín örvar ekki CYP450 ísóensím *in vivo*. Agómelatín hindrar hvorki CYP1A2 *in vivo* né önnur CYP450 *in vitro*. Agómelatín mun því ekki breyta útsetningu fyrir lyfjum sem eru umbrotin fyrir tilstilli CYP 450.

Önnur lyf

Engar vísbendingar um milliverkanir tengdar lyfjahvörfum eða lyfhrifum lyfja sem kann að vera ávísað samhliða Valdoxan komu fram hjá markhópnum í klínískum I. stigs rannsóknum: benzodíazepín, lítíum, paroxetín, flúkónazól og teófyllín.

Áfengi

Samhliða notkun agómelatíns og áfengis er ekki ráðlögð.

Rafstuðsmeðferð

Engin reynsla er af samhliða notkun agómelatíns og raflostsmeðferðar. Dýrarannsóknir hafa ekki sýnt neina krampavaldandi eiginleika (sjá kafla 5.3). Klínískar afleiðingar af raflostsmeðferð samhliða notkun agómelatíns eru því taldar ólíklegar.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun agómelatíns á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Til að gæta varúðar er æskilegt að forðast notkun Valdoxan á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort agómelatín/umbrotsefni þess eru skilin út í mjólk hjá mönnum. Tiltæk gögn um lyfhrif/eiturverkanir hjá dýrum hafa sýnt útskilnað agómelatíns eða umbrotsefna þess í mjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir nýbura/ungbörn. Taka þarf ákvörðun um hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hvort hætta eigi eða gera hlé á meðferð með Valdoxan að teknu tilliti til gagnsemi brjóstgjafar fyrir barnið og gagnsemi meðferðarinnar fyrir konuna.

Frjósemi

Rannsóknir á æxlun hjá rottum og kanínum sýndu engin áhrif af agómelatíni á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Agómelatín hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þar sem svimi og svefnhöfgi eru algengar aukaverkanir ætti að vara sjúklinga við hugsanlegum áhrifum á hæfni þeirra til að aka eða stjórna vélum.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Aukaverkanir voru yfirleitt vægar eða miðlungi alvarlegar og komu fram á fyrstu tveimur vikum meðferðar. Algengustu aukaverkanirnar voru höfuðverkur, ógleði og svimi. Þessar aukaverkanir voru yfirleitt skammvinnar og leiddu almennt ekki til þess að meðferð var hætt.

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflunni hér fyrir neðan eru taldar upp aukaverkanir sem komu fram í samanburðarrannsóknum við lyfleysu og samanburðarrannsóknum með samanburði við aðra virka meðferð.

Aukaverkanir eru skráðar hér á eftir með notkun eftirfarandi tíðniflokka: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Tíðnin hefur ekki verið leiðrétt miðað við lyfleysu.

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Geðræn vandamál	Algengar	Kvíði
		Óeðlilegir draumar*
	Sjaldgæfar	Sjálfsvígshugsanir eða -hegðun (sjá kafla 4.4)
		Æsingur og tengd einkenni* (svo sem skapstygð og eirðarleysi)
		Árásarhneigð*
		Martraðir*
		Geðhæð/ólmhugur*. Þessi einkenni geta líka stafað af undirliggjandi sjúkdómi (sjá kafla 4.4).
	Ringlun*	
	Mjög sjaldgæfar	Ofskynjanir*
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Algengar	Sundl
		Svefnhöfgi
		Svefnleysi
	Sjaldgæfar	Mígreni
		Náladofi
Fótaóeirð*		
Mjög sjaldgæfar	Hvíldaróþol	
Augu	Sjaldgæfar	Þokusýn
Eyru og vöfundarhús	Sjaldgæfar	Eyrnasuð*
Meltingarfæri	Algengar	Ógleði
		Niðurgangur
		Hægðatregða
		Verkir í kvið
		Uppköst*
Lifur og gall	Algengar	Hækkað ALAT og/eða ASAT (í klínískum rannsóknum, hækkun > 3 sinnum eðlileg efri mörk á ALAT og/eða ASAT kom fram hjá 1,2% sjúklinga á 25 mg af agómelatíni á dag og 2,6% á 50 mg agómelatíni á dag samanborið við 0,5% hjá sjúklingum á lyfleysu.
		Sjaldgæfar
	Mjög sjaldgæfar	Lifrabólga
		Hækkaður alkalískur fosfatasi* (> 3 sinnum eðlileg efri mörk)
		Lifrabilun*(1)
		Gula*
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar	Ofsviti
		Exem
		Kláði *
		Ofsakláði*
	Mjög sjaldgæfar	Útbrot er líkjast roðapoti

		Bjúgur í andliti og ofsabjúgur*
Stoðkerfi og bandvefur	Algengar	Bakverkir
	Sjaldgæfar	Vöðvaverkir*
Nýru og þvagfæri	Mjög sjaldgæfar	Þvagtrengðar*
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Þreyta
Rannsóknarniðurstöður	Algengar	Þyngdaraukning*
	Sjaldgæfar	Þyngdartap*

* Tíðni áætluð út frá aukaverkanatilkynningum úr klínískum rannsóknum.

(1) Í örfáum óvenjulegum tilfellum var tilkynnt um dauða eða lifrarígræðslu hjá sjúklingum með lifrar áhættuþætti.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Takmörkuð reynsla er af ofskömmun agómelatíns. Reynsla af agómelatíni í of stórum skömmum hefur bent til að tilkynnt hafi verið um uppmagálsverki, svefndrunga, þreytu, æsing, kvíða, spennu, svima, bláma eða lasleika.

Einn einstaklingur sem tók 2.450 mg af agómelatíni náði sér af sjálfsdáðum án óeðlilegra einkenna frá hjarta og æðakerfi eða annarra óeðlilegra líffræðilegra afleiðinga.

Meðferð

Engin sértæk mót efni eru þekkt gegn agómelatíni.

Meðferð ofskömmunar felst í meðferð við klínískum einkennum og reglulegu eftirliti. Mælt er með eftirfylgni í sérhæfðu umhverfi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðlyf, önnur þunglyndislyf, ATC flokkur: N06AX22.

Verkunarháttur

Agómelatín er melatónínvirkur örvi (MT₁ og MT₂ viðtakar) og 5-HT_{2c} hemill. Rannsóknir á tengingu benda til að agómelatín hafi engin áhrif á mónóamínupptöku og enga sækni í α, β adrenvirka, histamínvirka, kólnvirka, dópamínvirka og benzódíazepín viðtaka.

Agómelatín endursamstillir dægursveiflu í dýralíkönnum fyrir dægursveiflutruflanir. Agómelatín eykur losun noradrenalíns og dópamíns á sértækan hátt í framheilaberki og hefur engin áhrif á utanfrumupéttni serótóníns.

Lyfhrif

Agómelatín hefur reynst hafa áhrif gegn þunglyndi í dýralíkönnum fyrir þunglyndi (lært úrræðaleysispróf, örvæntingarpróf, langvinn væg streita) auk líkana með truflun á dægursveiflu og í líkönnum tengdum streitu og kvíða.

Agómelatín hefur jákvæða fasaskiptaeiginleika hjá mönnum; það setur í gang svefnfasa, lækkun líkamshita og melatónínvirkni.

Klínísk verkun og öryggi

Verkun og öryggi agómelatíns gegn alvarlegum þunglyndislotum hafa verið rannsökuð í klínískri rannsóknaráætlun þar sem 7.900 sjúklingar hafa fengið meðferð með agómelatíni.

Tíu rannsóknir hafa verið gerðar með samanburði við lyfleysu til að kanna skammtímaverkun agómelatíns gegn alvarlegu þunglyndi hjá fullorðnum með föstum skammti og/eða stigvaxandi skammti. Við lok meðferðar (eftir 6 eða 8 vikur), kom fram marktæk verkun agómelatíns 25-50 mg í 6 af tíu skammtíma tvíblindu rannsóknunum með samanburði við lyfleysu. Aðalendapunktur var breyting í HAMD-17 gildum frá upphafi rannsóknar. Ekki kom fram munur á agómelatíni og lyfleysu í tveimur rannsóknum þar sem virka samanburðarlyfið, paroxetín eða flúoxetín sýndi næmi við prófun (assay sensitivity). Agómelatín var ekki borið beint saman við paroxetín og flúoxetín þar sem þessum samanburðarlyfjum var bætt við til að tryggja næmi við prófun í rannsókninni. Í tveimur öðrum rannsóknum var ekki mögulegt að draga neinar ályktanir vegna þess að ekki kom fram munur á lyfleysu og virku samanburðarlyfjunum, paroxetíni eða flúoxetíni. Hins vegar var ekki leyfilegt í þessum rannsóknum að auka upphafsskammt af hvorki agómelatíni, paroxetíni eða flúoxetíni jafnvel þó að svörunin væri ekki viðunandi.

Verkun kom einnig fram hjá sjúklingum með alvarlegra þunglyndi (grunnigildi HAM-D \geq 25) í öllum jákvæðum rannsóknum með samanburði við lyfleysu.

Svörunartíðni var tölfræðilega marktækt hærri fyrir agómelatín samanborið við lyfleysu. Yfirburðir (2 rannsóknir) eða ekki síðri útkoma (4 rannsóknir) hefur komið fram í sex af sjö rannsóknum á verkun hjá ólíku þýði fullorðinna sjúklinga með þunglyndi í samanburði við SSRI/SNRI (sertralín, escitalópram, flúoxetín, venlafaxín eða duloxetín). Áhrif á þunglyndi voru metin með HAMD-17 gildum annaðhvort sem aðal- eða aukaendapunktur.

Sýnt var fram á áframhaldandi verkun gegn þunglyndi í rannsókn á vörnum gegn endurkomu einkenna. Sjúklingum sem svöruðu 8/10 vikna bráðameðferð í opinni rannsókn með agómelatíni 25-50 mg einu sinni á dag var slembiraðað til að taka annað hvort agómelatín 25-50 mg einu sinni á dag eða lyfleysu í 6 mánuði til viðbótar. Agómelatín 25-50 mg einu sinni á dag reyndist hafa tölfræðilega marktæka yfirburði samanborið við lyfleysu ($p=0,0001$) við mælingu á megin niðurstöðu, að fyrirbyggja afturkomu þunglyndis, mælt í tíma að endurkomu. Tíðni afturkipps á 6 mánaða tvíblinda eftirfylgni tímabilinu var 22% fyrir agómelatín og 47% fyrir lyfleysu.

Agómelatín breytir hvorki virkni að degi til né minni hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Hjá þunglyndissjúklingum jók meðferð með agómelatíni 25 mg hægbylgjusvefn (slow wave sleep) án breytinga á magni REM svefnis eða REM biðtíma. Agómelatín 25 mg stytta einnig tímann sem það tók að festa svefn og ná lægstu hjartsláttartíðni. Frá fyrstu viku meðferðar, komu fram verulegar framfarir við að ná svefni og á svefngæðum án klaufagangs að degi til samkvæmt mati sjúklinga.

Í sértækri rannsókn með samanburðarhópi á kynlífstruflunum í sjúkdómshléi hjá þunglyndissjúklingum, kom fram tilhneiging (ekki tölfræðilega marktæk) til minni tilkomu kynlífsvandamála með töku agómelatíns en eftir venlafaxín á kynlífsvirkni- og ávarða (SEXFX) varðandi örvun og fullnægingu. Safngreining rannsókna með notkun ASEX kvarða (Arizona Sexual Experience Scale) sýndi að agómelatín tengdist ekki kynlífstruflunum. Agómelatín skerta ekki kynlífsvirkni í samanburði við paroxetín hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Agómelatín hafði hlutlaus áhrif á hjartsláttartíðni og blóðþrýsting í klínískum rannsóknum.

Í rannsókn sem hönnuð var til að meta fráhrarfseinkenni samkvæmt DESS (Discontinuation Emergent Signs and Symptoms) gátlistanum hjá sjúklingum með endurtekið þunglyndi, olli agómelatín ekki fráhrarfseinkennum þegar meðferð var hætt skyndilega.

Agómelatín hefur ekki eiginleika er valda ávanabindingu samkvæmt mælingum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum á sértækum sjónrænum hliðstæðukvarða (specific visual analogue scale) eða ARCI 49 (Addiction Research Center Inventory) gátlistanum.

Í 8 vikna rannsókn á notkun 25-50 mg af agómelatíni á dag, með samanburði við lyfleysu, hjá öldruðum þunglyndissjúklingum (\geq 65 ára, $N=222$, þar af fékk 151 agómelatín) var sýnt fram á tölfræðilega marktækan mun sem nam 2,67 stigum á HAM-D heildarskori, sem var aðalmælibreytan.

Greining á svörunartíðni var agómelatíni í hag. Enginn bati kom fram hjá mjög öldruðum sjúklingum (≥ 75 ára, $N= 69$, þar af fengu 48 agómelatín). Agómelatín þoldist sambærilega hjá öldruðum sjúklingum og hjá yngri fullorðnum einstaklingum.

Sértæk, stýrð 3 vikna rannsókn var gerð hjá sjúklingum með alvarlegt þunglyndi sem höfðu ekki fengið bata með fyrri meðferð með paroxetíni (SSRI lyf) eða venlafaxíni (SNRI lyf). Þegar skipt var um meðferð frá þunglyndislyfjunum yfir á agómelatín komu fram meðferðarrofseinkenni eftir að meðferð með SSRI eða SNRI lyfi var hætt, hvort sem var eftir að fyrri meðferð var hætt skyndilega eða skammtar minnkaðir smám saman. Meðferðarrofseinkennin geta tengst því að ávinningur af agómelatín meðferð er lítill í upphafi.

Hlutfall sjúklinga með að minnsta kosti eitt meðferðarrofseinkenni einni viku eftir að SSRI/SNRI meðferð var hætt var lægra hjá hópnum sem hætti meðferð smám saman (skammtar fyrri meðferðar með SSRI/SNRI lyfjum minnkaðir og meðferð hætt á 2 vikum) heldur en hjá hópnum sem hætti meðferð á skemmri tíma (skammtar fyrri meðferðar með SSRI/SNRI lyfjum minnkaðir og meðferð hætt á 1 viku) og í hópnum sem hætti meðferð skyndilega: 56,1%, 62,6% og 79,8% hver hópur fyrir sig.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á agómelatíni hjá einum eða fleiri undirhópnum barna við alvarlegum þunglyndistímabilum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog og aðgengi

Agómelatín frásogast hratt og vel ($\geq 80\%$) eftir inntöku. Heildaraðgengi er lítið ($< 5\%$ við ráðlagða skammta til inntöku) og einstaklingsbundinn breytileiki er verulegur. Aðgengi er meira hjá konum en körlum. Aðgengi eykst við töku getnaðarvarnarlyfja til inntöku og skerðist við reykingar. Hámarksþéttni í plasma næst innan 1 til 2 klst.

Útsetning fyrir agómelatíni við ráðlagða skammta eykst í hlutfalli við skammta. Við hærri skammta kemur fram metnun á áhrifum fyrstu umferðar um lifur.

Inntaka fæðu (venjuleg máltíð eða fiturík máltíð) breytir ekki aðgenginu eða frásogshraða. Breytileikinn eykst með fituríkri fæðu.

Dreifing

Dreifingarrúmmál við jafnvægi er um 35 l og próteinbinding í plasma er 95% óháð styrk og breytist ekki með aldri eða hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi en óbundni hlutinn tvöfaldast hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

Umbrot

Agómelatín er umbrotið hratt eftir inntöku aðallega fyrir tilstilli CYP1A2 í lifur; ísóensímín CYP2C9 og CYP2C19 taka einnig þátt en aðeins að litlu leyti.

Aðalumbrotsefnin, hýdroxýlerað og afmetýlerað agómelatín eru ekki virk og samtengjast hratt og skiljast út í þvagi.

Brotthvarf

Brotthvarf er hratt, meðal helmingunartími í plasma er á milli 1 og 2 klst. og úthreinsun er hröð (um 1100 ml/mín) og aðallega með umbrotum.

Útskilnaður er aðallega (80%) með þvagi og í formi umbrotsefna, heimtur óbreytts efnis með þvagi eru óverulegar.

Lyfjahvörf breytast ekki við endurtekna gjöf.

Skert nýrnastarfsemi

Engin breyting er skiptir máli hefur komið fram á lyfjahvörfum agómelatíns hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (n=8, stakur 25 mg skammtur), en gæta skal varúðar hjá sjúklingum með alvarlega eða miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi þar sem aðeins liggja fyrir takmörkuð klínísk gögn varðandi þessa sjúklinga (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Í sértækri rannsókn hjá sjúklingum með skorpulifur með langvinna væga (Child-Pugh tegund A) eða miðlungi mikla (Child-Pugh tegund B) skerðingu á lifrarstarfsemi, jókst útsetning fyrir agómelatíni 25 mg verulega (annars vegar 70 og hins vegar 140 falt) samanborið við sambærilega sjálfboðaliða (aldur, þyngd og reykingavenjur) sem ekki höfðu lifrabilun (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4).

Aldraðir

Í rannsókn á lyfjahvörfum hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) var sýnt fram á að við 25 mg skammt voru meðaltal AUC u.þ.b. 4 sinnum hærra og meðaltal C_{max} u.þ.b. 13 sinnum hærra fyrir sjúklinga ≥ 75 ára en fyrir sjúklinga < 75 ára. Heildarfjöldi sjúklinga sem fengu 50 mg skammt var of lítill til að hægt væri að draga ályktanir af þeim niðurstöðum. Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum.

Kynþættir

Engin gögn liggja fyrir varðandi áhrif kynþáttar á lyfjahvörf agómelatíns.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Sefandi áhrif komu fram hjá músum, rottum og öpum eftir staka og endurtekna lyfjagjöf í háum skömmtum.

Í nagdýrum kom fram greinileg örvun á CYP2B og miðlungi mikil örvun á CYP1A og CYP3A af 125 mg/kg/dag en hjá öpum var örvunin aftur á móti svolítill fyrir CYP2B og CYP3A við 375 mg/kg/dag. Engin eituráhrif á lifur komu fram hjá nagdýrum og öpum í rannsóknum á eituráhrifum við endurtekna skammta.

Agómelatín fer yfir fylgju og til fóstara hjá ungafullum rottum.

Rannsóknir á æxlun hjá rottum og kaninum sýndi engin áhrif agómelatíns á frjósemi, þroska fósturvísis/fósturs og þroska fyrir og eftir fæðingu (pre og post natal).

Samkvæmt niðurstöðum úr safni hefðbundinna *in vitro* og *in vivo* rannsókna á eiturverkunum á erfðaeftni er ekki líklegt að agómelatín hafi stökkbreytandi- eða litningasundrandi áhrif.

Í rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum stuðlaði agómelatín að aukinni tíðni lifraræxla hjá rottum og músum í skammti sem var minnst 110 sinnum hærra en ráðlagði skammturinn. Lifraræxli eru líklegast tengd ensímörvun sem er bundin við nagdýr. Tíðni góðkynja kirtilbandvefshnúta (fibroadenomas) sem kom fram hjá rottum jókst við háa útsetningu (60 falda útsetningu við ráðlagða skammta) en er innan viðmiðunarmarka.

Við rannsóknir á lyfjafræðilegu öryggi komu ekki fram nein áhrif agómelatíns á hERG (human Ether à-go-go Related Gene) straum eða á boðspennu Purkinje frumna. Ekki komu fram krampaörvandi áhrif af völdum agómelatíns við skammta allt að 128 mg/kg hjá músum og rottum.

Agómelatín sýndi engin áhrif á hegðun, sjón eða æxlun hjá ungum dýrum. Væg minnkun í líkamsþyngd kom fram, sem var ekki skammtaháð, í tengslum við lyfjafræðilega eiginleika og minniháttar áhrif á æxlunarfæri karla án skerðingar á æxlunargetu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat
Maíssterkja
Póvídón (K30)
Natríumsterkjuglýkólat tegund A
Sterínsýra
Magnesíumsterat
Vatnsfrí kísilkvoða

Filmuhúð

Hýprómellósi
Gult járnoxíð (E172)
Glýceról
Makrógól (6000)
Magnesíumsterat
Títantvíoxíð (E171)

Prentblek inniheldur gljálakk, própýlenglýkol og indigókarmín állakk (E132).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/PVC þynnur sem pakkað er í öskjur.
Dagatalspakkingar innihalda 14, 28, 56, 84 og 98 filmuhúðaðar töflur.
Dagatalspakkingar með 100 filmuhúðuðum töflum fyrir sjúkrahús.
Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. febrúar 2009
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 12. desember 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

MM/ÁÁÁÁ

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR EÐA TAKMARKANIR Á AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskyt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágörkun áhættu) næst.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Markaðsleyfishafi og yfirvöld í landinu skulu koma sér saman um útlit og innihald leiðbeininga til lækna um ávísun lyfsins áður en sala á lyfinu er hafin í aðildarríkinu.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að þegar lyfið kemur á markað og eftir að það er komið á markað hafi allir lækna sem gert er ráð fyrir að ávísi eða noti Valdoxan fengið uppfært fræðsluefni sem inniheldur eftirfarandi:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Leiðbeiningar til lækna um ávísun ásamt áætlun um eftirlit með lifrarstarfsemi.

Leiðbeiningar til lækna um ávísun ætti að innihalda eftirfarandi aðalatriði:

- Nauðsyn þess að fræða sjúklinga um mögulega áhættu á hækun á transamínösum, hættu á lifrarskaða og milliverkunum við öfluga CYP 1A2 hindra (t.d. fluvoxamín, ciprofloxasín).
- Nauðsyn þess að framkvæma lifrarpróf hjá öllum sjúklingum áður en meðferð er hafin og reglulega þar á eftir í kringum þriðju viku, sjöttu viku (í lok bráðafasa), tólftu viku og tuttugustu og fjórðu viku (lok viðhaldsfasa) og þar á eftir þegar klínísk þörf er á.
- Þörfina fyrir að framkvæma lifrarpróf þegar skammtar eru auknir: lifrarpróf á að framkvæma aftur með sömu tíðni og þegar meðferð var hafin.
- Leiðbeiningar um hvað skal gera ef klínísk einkenni lifrarvanstarfsemi koma upp
- Leiðbeiningar ef lifrarpróf eru óeðlileg.
- Gæta skal varúðar þegar sjúklingum með hækkaða lifrartransamínasa er gefið lyfið (> efri eðlileg mörk ≤ 3 sinnum efri eðlileg mörk).
- Gæta skal varúðar þegar lyfinu er ávísað handa sjúklingum með áhættuþætti fyrir lifrarskaða t.d. offita/ofþyngd/fitulífur (ekki af völdum áfengis), sykursýki, áfengisfíkn og/eða umtalsverð áfengisneysla eða samhliða inntaka lyfja sem tengjast aukinni hættu á lifrarskaða.
- Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi (t.d. skorpulífur eða virkan lifrarsjúkdóm) mega ekki nota lyfið.
- Sjúklingar með gildi transamínasa hærri en 3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda mega ekki nota lyfið.
- Sjúklingar sem taka inn samhliða öfluga CYP1A2 hindra mega ekki nota lyfið.

Markaðsleyfishafi skal ná samkomulagi við lyfjafyrirvöld í viðkomandi landi um útlit og innihald fræðslubæklinga fyrir sjúklinga.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að allir læknar sem ætla má að muni ávísa eða nota Valdoxan fái fræðslubæklinga fyrir sjúklinga, til að afhenda þeim sjúklingum þeirra sem fá lyfið.

Fræðslubæklingur fyrir sjúklinga skal innihalda eftirtalin lykilatriði:

- Upplýsingar um hættu á aukaverkunum á lifur og klínísk einkenni lifrarkvilla
- Leiðbeiningar um áætlun fyrir eftirlit með lifrarstarfsemi
- Áminningu um að mæta í blóðsýnatöku.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja

1. HEITI LYFS

Valdoxan 25 mg filmhúðaðar töflur
agómelatín

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 25 mg af agómelatíni.

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur laktósa.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmhúðaðar töflur
28 filmhúðaðar töflur
56 filmhúðaðar töflur
84 filmhúðaðar töflur
98 filmhúðaðar töflur
100 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Valdoxan 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Valdoxan 25 mg töflur
agómelatín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Les Laboratoires Servier

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Má
Þri
Mi
Fi
Fö
Lau
Su

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Valdoxan 25 mg filmuhúðaðar töflur agómelatín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Valdoxan og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Valdoxan
3. Hvernig nota á Valdoxan
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Valdoxan
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Valdoxan og við hverju það er notað

Valdoxan inniheldur virka innihaldsefnið agómelatín. Það tilheyrir hópi þunglyndislyfja. Þú hefur fengið Valdoxan til meðferðar við þunglyndi.

Valdoxan er notað fyrir fullorðna.

Þunglyndi er viðvarandi skapgerðartruflun sem hefur áhrif á daglegt líf. Einkenni þunglyndis eru ólík frá einum einstaklingi til annars, en fela oft í sér mikla depurð, hafa á tilfinningunni að vera einskis verður, tap á áhuga á uppáhalds áhugamálum, svefntruflanir, finnast að hægt hafi verið á viðkomandi, kvíðatilfinning, breytingar á þyngd.

Áætlaður ávinningur af Valdoxan er að draga úr og smám saman fjarlægja einkenni sem tengjast þunglyndi.

2. Áður en byrjað er að nota Valdoxan

Ekki má nota Valdoxan:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir agómelatíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- **ef lifrin starfar ekki eðlilega (skert lifrarstarfsemi).**
- ef þú tekur flúvoxamín (annað lyf gegn þunglyndi) eða cíprófloxacín (sýklalyf).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Það gætu verið nokkrar ástæður fyrir því að Valdoxan henti þér ekki:

- Ef þú tekur lyf sem vitað er að hefur áhrif á lifur, þú skalt spyrja lækninn hvaða lyf þetta eru.
- Ef þú þjáist af offitu eða ofþyngd, leitaðu ráða hjá læknum.
- Ef þú ert með sykursýki, leitaðu ráða hjá læknum.
- Ef þú mælist með hækkuð gildi af lifrarensímum áður en meðferð er hafin, mun læknirinn íhuga hvort að Valdoxan sé rétt lyf fyrir þig.
- Ef þú ert með geðhvarfasýki, hefur fengið eða færð einkenni oflætis (tímabil óeðlilega mikils bráðlyndis og tilfinninga) skalt þú ræða við lækninn áður en þú byrjar að taka þetta lyf eða áður en þú heldur áfram að nota lyfið (sjá einnig „*Hugsanlegar aukaverkanir*“ í kafla 4).

- Ef þú ert með vitglöp mun læknirinn meta hvort rétt sé að þú takir Valdoxan.

Meðan á meðferðinni með Valdoxan stendur:

Hvað á að gera til að forðast hugsanlega alvarlega lifrarkvilla

- Læknirinn ætti að hafa athugað hvort lifrin starfar eðlilega **áður en meðferðin er hafin**. Þéttni lifrarendsímna í blóði hækkar hjá sumum sjúklingum við meðferð með Valdoxan. Þess vegna á að gera frekari próf á eftirtöldum tímupunktum:

	áður en meðferð er hafin eða ef skammtar eru auknir	eftir u.þ.b. 3 vikur	eftir u.þ.b. 6 vikur	eftir u.þ.b. 12 vikur	eftir u.þ.b. 24 vikur
Blóðpróf	✓	✓	✓	✓	✓

Læknirinn mun ákveða með hliðsjón af niðurstöðum þessara prófa hvort þú mátt fá eða halda áfram að taka Valdoxan (sjá einnig “*Hvernig nota á Valdoxan*” í kafla 3).

Vertu á varðbergi varðandi ummerki og einkenni þess að lifrin starfi ekki eðlilega

Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum lifrarskaða: óeðlilega dökkt þvag, ljósar hægðir, gula húð/augu, verk hægra megin í efri hluta kviðs, óvenjulega þreytu (sérstaklega í tengslum við önnur einkenni sem talin eru upp hér fyrir ofan), skaltu þegar í stað leita ráða hjá lækni, hann gæti sagt þér að hætta að taka Valdoxan.

Verkun Valdoxan hjá sjúklingum 75 ára og eldri hefur ekki verið staðfest. Því skal ekki nota Valdoxan hjá þessum sjúklingum.

Sjálfsvígshugsanir og versnandi þunglyndi

Ef þú ert þunglynd/ur geta stundum leitað á þig hugsanir um að valda sjálfum þér skaða eða taka eigið líf. Þetta getur ágerst í upphafi lyfjameðferðar gegn þunglyndi, þar sem öll þessi lyf þurfa einhvern tíma til að verka, venjulega um tvær vikur en stundum lengri tíma.

Líkur geta aukist á svona hugsunum:

- ef þú hefur áður haft hugsanir um að taka eigið líf eða valda sjálfum þér skaða.
- hjá ungu fólki. Í klínískum rannsóknum hefur komið fram að aukin hætta er á sjálfsvígshögðun hjá ungu fólki (yngra en 25 ára) með geðraskanir, sem er í meðferð með þunglyndislyfi. Ef þú færð einhvern tíma hugmyndir um að skaða þig eða taka eigið líf, skalt þú hafa samstundis samband við lækni eða leita á sjúkrahús.

Þér gæti fundist það hjálpa að segja ættingja eða nánum vini að þú sért með þunglyndi og biðja viðkomandi um að lesa þennan fylgiseðil. Þú gætir beðið hann um að láta þig vita ef honum finnst þunglyndi þitt vera að versna, eða ef hann hefur áhyggjur af breytingum á hegðun þinni.

Börn og unglingar

Ekki má nota Valdoxan handa börnum og unglungum (yngri en 18 ára).

Notkun annarra lyfja samhliða Valdoxan

Látid lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Þú mátt ekki taka Valdoxan samhliða ákveðnum lyfjum (sjá einnig í kafla 2 „*Ekki má taka Valdoxan*“): flúvoxamín (annað lyf notað við meðferð gegn þunglyndi), cíprofloxacín (sýklalyf) geta breytt agómelatínskammti í blóðinu.

Láttu lækninn vita ef þú tekur eitthvað af eftirfarandi lyfjum: própranolól (betablokki notaður í meðferð við háþrýstingi), enoxacín (sýklalyf).

Láttu lækninn vita ef þú reykir meira en 15 sígarettur á dag.

Notkun Valdoxan með áfengi

Það er ekki ráðlagt að drekka áfengi meðan þú ert á meðferð með Valdoxan.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Hætta þarf brjóstgjöf ef þú tekur Valdoxan.

Akstur og notkun véla

Þú gætir fundið fyrir svima eða syfju sem gæti haft áhrif á hæfni þína til að aka eða stjórna vélum. Vertu viss um að viðbrögð þín séu eðlileg áður en þú ekur eða stjórnar vélum.

Valdoxan inniheldur laktósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en þetta lyf er tekið inn.

Valdoxan inniheldur natríum

Valdoxan inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverri töflu, þ.e. er nánast natríumsnautt.

3. Hvernig nota á Valdoxan

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur af Valdoxan er ein tafla (25 mg) áður en farið er að sofa að kvöldi. Í sumum tilvikum gæti læknirinn ávísað hærri skammti (50 mg), þ.e. tveimur töflum sem taka skal saman áður en farið er að sofa að kvöldi.

Lyfjagjöf

Valdoxan er til inntöku. Þú skalt kyngja töflunni með vatni. Valdoxan má taka með eða án fæðu.

Meðferðarlengd

Valdoxan byrjar að hafa áhrif gegn einkennum þunglyndis hjá flestum þunglyndissjúklingum innan tveggja vikna frá því meðferð er hafin.

Þunglyndið á að meðhöndla í að minnsta kosti 6 mánuði til að fullvíst sé að þú sért einkennalaus. Læknirinn gæti haldið áfram að gefa þér Valdoxan þegar þér fer að líða betur til að koma í veg fyrir að þunglyndið komi fram aftur.

Ef þú ert með nýrnavandamál, metur læknirinn sérstaklega hvort þér sé óhætt að taka Valdoxan.

Eftirlit með lifrarstarfsemi (sjá einnig kafla 2):

Læknirinn mun gera rannsóknir til að kanna hvort lifrin í þér starfi eðlilega áður en meðferð er hafin og síðan reglulega meðan á meðferðinni stendur, yfirleitt eftir 3 vikur, 6 vikur, 12 vikur og 24 vikur. Ef læknirinn hækkar skammtinn upp í 50 mg á að framkvæma lifrarpróf í upphafi skammtabreytingar og síðan reglulega á meðan meðferð stendur, yfirleitt eftir 3 vikur, 6 vikur, 12 vikur og 24 vikur. Síðan verða tekin próf ef læknirinn telur það nauðsynlegt.

Þú mátt ekki nota Valdoxan ef lifrin í þér starfar ekki eðlilega.

Hvernig á að skipta úr meðferð með SSRI/SNRI þunglyndislyfjum yfir í Valdoxan?

Ef læknirinn breytir fyrri þunglyndislyfjameðferð með SSRI eða SNRI lyfi yfir í Valdoxan mun hann/hún ráðleggja þér um hvernig sé best að hætta fyrri meðferð þegar Valdoxan meðferð hefst. Þú getur fengið meðferðarroseinkenni (fráhvarfseinkenni) í nokkrar vikur eftir að fyrri meðferð er hætt, jafnvel þó að skammtur þunglyndislyfsins sé minnkaður smám saman. Meðferðarroseinkenni eru: sundl, doði, svefntruflanir, æsingur eða kvíði, höfuðverkur, ógleði, uppköst og skjálfti. Þessi einkenni eru yfirleitt væg til miðlungs mikil og hverfa af sjálfu sér eftir nokkra daga.

Ef Valdoxan meðferð er hafin á meðan verið er að minnka skammta fyrri meðferðar ættu möguleg meðferðarfosseinkenni ekki að vera tengd litlum áhrifum af Valdoxan meðferð í upphafi. Þú skalt ræða við lækinn um hvernig sé best að hætta fyrri meðferð með þunglyndislyfjum þegar Valdoxan meðferð er hafin.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú hefur tekið meira af Valdoxan en þú ættir að gera eða ef til dæmis barn hefur tekið lyfið fyrir slysi, skalt þú strax hafa samband við lækinn.

Takmörkuð reynsla er af ofskömmun Valdoxan, en einkenni er greint hefur verið frá eru m.a. verkir ofarlega í kvið, svefntruangi, þreyta, æsingur, kvíði, spennu, svimi, blámi eða lasleiki.

Ef gleymist að taka Valdoxan

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Haldið bara áfram með næsta skammt á venjulegum tíma.

Dagatalið sem prentað er á þynnuna sem inniheldur töflurnar ætti að hjálpa þér að muna hvenær þú tókst síðast Valdoxan töflu.

Ef hætt er að nota Valdoxan

Ekki hætta að taka lyfið án ráðlegginga frá lækni jafnvel þó þér líði betur.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Flestar aukaverkanir eru vægar eða miðlungi alvarlegar. Þær koma yfirleitt fram innan fyrstu tveggja vikna meðferðarinnar og eru yfirleitt skammvinnar.

Þessar aukaverkanir eru m.a.:

- Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum): höfuðverkur.
- Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): svimi, syfja (svefnhöfgi), svefnörðugleikar (svefnleysi), ógleði, niðurgangur, hægðatregða, verkir í kvið, bakverkir, þreyta, kvíði, óeðlilegir draumar, aukning lifrarendis í blóði, uppköst, þyngdaraukning.
- Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): mígreni, náladofi í fingrum og tám, sjóntruflanir, fótaóeirð (sjúkdómur sem lýsir sér með óstjórnlegri þörf fyrir að hreyfa fæturna), suð í eyrum, veruleg svitamyndun, exem, kláði, ofsakláði, æsingur, skapstyggi, eirðarleysi, árásarhneigð, martraðir, geðhæð/ólshugur (sjá einnig „Varnaðarorð og varúdarreglur“ í kafla 2), sjálfsvígshugsanir eða – hegðun, ringlun, þyngdartap, vöðvaverkir.
- Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum): alvarleg húðútbrot (útbrot er líkjast roðapoti), bjúgur í andliti (bólga) og ofsabjúgur (bólga í andliti, vörum, tungu og/eða koki sem geta valdið erfiðleikum við öndun eða kyngingarörðugleikum), lifrabólga, gulur litur í húð eða í hvítu í augum (gula), lifrabilun*, ofskynjanir, erfiðleikar við að vera kyrr (vegna líkamlegs og andlegs óróleika), vanhæfni til að tæma þvagblöðru fullkomlega.

*Tilkynnt hefur verið um örfá tilfelli sem enduðu með lifrarígræðslu eða dauða,

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Valdoxan

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluáðstæður lyfsins.


Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Valdoxan inniheldur

- Virka innihaldsefnið er agómelatín. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 25 mg af agómelatíni.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - laktósaehýdrat, maíssterkja, póvídón (K30), natríumsterkjuglýkólat tegund A, sterínsýra, magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða, hýprómellósi, glýceról, makrógól (6000), gult járnóxið (E172) og títantvíoxíð (E171).
 - prentblek: gljálakk, própýlenglýkol og indigókarmín állakk (E132).

Lýsing á útliti Valdoxan og pakkningastærðir

Valdoxan 25 mg filmuhúðaðar töflur (tafla) eru ílangar, appelsínugular-gular með bláu kennimerki fyrirtækis  á annarri hliðinni.

Valdoxan 25 mg filmuhúðaðar töflur fást í dagatalsþynnum. Pakkningar innihalda 14, 28, 56, 84 eða 98 töflur. Pakkningar með 100 filmuhúðuðum töflum fást einnig til notkunar á sjúkrahúsum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frakkland

Framleiðandi

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

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

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

Laboratorios Servier, S.L.
Avda. de los Madroños, 33

28043 Madrid
Spain

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

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

Eesti
Servier Laboratories OÜ
Tel:+ 372 664 5040

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Malta
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

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

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

Latvija
SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.