

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valdoxan 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg agomelatiinia.

### Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 61,8 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Keltaoranssi, pitkänomainen, 9,5 mm pitkä, 5,1 mm leveä kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella merkintänä yhtiön logo sinisellä musteella.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Valdoxan on tarkoitettu aikuisille vakavien masennustilojen hoitoon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Suosittelun annos on 25 mg kerran vuorokaudessa suun kautta nukkumaanmenon yhteydessä. Jos kahden viikon hoidon jälkeen ei ole potilaan tilan kohenemistä havaittavissa, annos voidaan suurentaa 50 mg:aan kerran vuorokaudessa eli kahteen 25 mg:n tablettiin yhtenä annoksena nukkumaanmenon yhteydessä.

Annosta nostettaessa on huomioitava kohonneiden transaminaasiarvojen riskin suureneminen. Annoksen suurentaminen 50 mg:aan on aina perustuttava yksittäisen potilaan hyötyjen ja riskien arviointiin, ja maksan toimintakokeita on seurattava huolellisesti.

Kaikille potilaille pitää tehdä ennen hoidon aloittamista maksan toimintakokeet. Hoitoa ei saa aloittaa, jos transaminaasipitoisuus on yli kolminkertainen normaaliin viitearvojen ylärajaan nähden (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Transaminaasipitoisuuksia pitää seurata hoidon aikana määräjain, noin 3 viikon kuluttua, 6 viikon kuluttua (akuuttivaiheen päätyttyä), noin 3 kuukauden kuluttua ja 6 kuukauden kuluttua (ylläpitovaiheen päätyttyä) ja tämän jälkeen kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4). Hoito pitää lopettaa, jos transaminaasipitoisuus suurenee yli kolminkertaiseksi normaaliin viitearvojen ylärajaan nähden (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Maksan toimintakokeet on tehtävä annoksen suurentamisen yhteydessä jälleen yhtä usein kuin hoitoa aloitettaessa.

#### *Hoidon kesto*

Masennusta sairastavaa potilasta on hoidettava riittävän pitkään, vähintään 6 kuukautta, jotta oireiden voidaan varmistaa hävinneen täysin.

### *Vaihto SSRI/SNRI-masennuslääkkeistä agomelatiinihoitoon*

Potilailla saattaa esiintyä serotoniinin/noradrenaliinin takaisinoton estäjien eli SSRI/SNRI-masennuslääkkeiden käytön lopettamisen jälkeen lääkehoidon lopettamiseen liittyviä oireita. Ohjeet hoidon lopettamiseen on tarkistettava käytetyn SSRI/SNRI-lääkkeen valmisteyhteenvedosta tällaisten oireiden välttämiseksi. Agomelatiinihoito voidaan aloittaa jo SSRI/SNRI-hoidon annosta pienennettäessä (ks. kohta 5.1).

### *Hoidon lopettaminen*

Hoitoa lopetettaessa annosta ei tarvitse pienentää vähitellen.

### Erityiset potilasryhmät

#### *Iäkkäät*

Agomelatiinin (25–50 mg/vrk) turvallisuus ja teho iäkkäiden masennuspotilaiden (< 75-vuotiaiden) hoidossa on varmistettu. Tehoa  $\geq$  75-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole dokumentoitu. Tähän ikäryhmään kuuluvat potilaat eivät siksi saa käyttää agomelatiinia (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Annosta ei tarvitse iän perusteella muuttaa (ks. kohta 5.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden agomelatiiniin liittyvissä farmakokineettisissä muuttujissa ei ole havaittu merkityksellisiä muutoksia. Agomelatiinihoidosta vaikeaa tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla masennuspotilailla on kuitenkin vain vähän kliinistä tietoa. Agomelatiinin määräämisessä tälle potilasryhmälle on siksi oltava varovainen.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Agomelatiini on vasta-aiheinen maksan vajaatoimintaa sairastaville (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### *Pediatriset potilaat*

Agomelatiinin turvallisuutta ja tehoa vähintään 2 vuoden ikäisten lasten vakavien masennustilojen hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 4.4).

Ei ole asianmukaista käyttää agomelatiinia vastasyntyneille – 2 vuoden ikäisille lapsille vakavien masennustilojen hoitoon.

### Antotapa

Suun kautta.

Valdoxan- kalvopäällysteiset tabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai ilman ruokailua.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Maksan vajaatoiminta (eli kirroosi tai aktiivinen maksasairaus) tai transaminaasiarvot yli kolminkertaiset normaalien viitearvojen ylärajaan nähden (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Voimakkaiden CYP1A2-estäjien (esim. fluvoksamiinin, siprofloksasiinin) samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Maksan toiminnan seuraaminen

Agomelatiinihoitoa saaneilla potilailla on havaittu valmisteen markkinoille tulon jälkeen maksavauriotapauksia, mukaan lukien maksan vajaatoimintaa (muutamissa poikkeuksellisissa tapauksissa, joissa potilailla oli maksaan liittyviä riskitekijöitä, potilaan raportoitiin kuolleen tai saaneen maksansiirron), maksan entsyymipitoisuuden kohoamista yli kymmenkertaiseksi normaalien viitearvojen ylärajaan nähden, hepatiittia ja ikterusta (ks. kohta 4.8). Suurin osa näistä tapauksista ilmaantui ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Maksavaurio on pääasiassa hepatosellulaarista ja

siihen liittyy suurentuneita seerumin transaminaasiarvoja, jotka palautuvat tavallisesti normaaleiksi agomelatiinihoidon lopettamisen jälkeen.

**Hoitoa aloitettaessa pitää aina noudattaa varovaisuutta ja kaikkia potilaita pitää seurata tarkoin koko hoidon ajan, etenkin jos potilaalla on maksavaurion riskitekijöitä tai potilas käyttää samanaikaisesti sellaisia lääkevalmisteita, joihin liittyy maksavaurion vaara.**

#### *Ennen hoidon aloittamista*

Valdoxan-hoitoa määrätessä pitää arvioida tarkoin hoidon hyödyt ja riskit, jos potilaalla on maksavaurion riskitekijöitä, esim.

- liikalihavuutta/ylipainoa/alkoholiin liittymätön rasvamaksa, diabetes
- alkoholin käyttöhäiriö tai runsasta alkoholin käyttöä

tai potilas käyttää samanaikaisesti sellaisia lääkevalmisteita, joihin liittyy maksavaurion vaara.

Kaikille potilaille pitää tehdä ennen hoidon aloittamista maksan toimintakokeet eikä hoitoa saa aloittaa, jos potilaan ALAT- ja/tai ASAT-arvot ennen hoitoa ovat yli kolminkertaiset normaalien viitearvojen ylärajaan nähden (ks. kohta 4.3). Valdoxan-hoidossa pitää olla varovainen, jos potilaan transaminaasipitoisuus on ennen hoitoa koholla (> normaalien viitearvojen ylärajan ja ≤ kolminkertaiset normaalien viitearvojen ylärajaan nähden).

- Maksan toimintakokeet tehdään

- ennen hoidon aloittamista

- minkä jälkeen

- noin 3 viikon kuluttua
- noin 6 viikon kuluttua (akuuttivaiheen päätyttyä)
- noin 12 ja 24 viikon kuluttua (ylläpitovaiheen päätyttyä)
- ja tämän jälkeen kliinisen tarpeen mukaan.

- Kun annosta suurennetaan, maksan toimintakokeet pitää tehdä jälleen yhtä usein kuin hoitoa aloitettaessa.

Jos potilaan seerumin transaminaasipitoisuudet kohoavat, hänelle on tehtävä uusi maksan toimintakoe 48 tunnin kuluessa.

#### *Hoitojakson aikana*

Valdoxan-hoito pitää lopettaa heti

- jos potilaalle kehittyy mahdollisen maksavaurion oireita tai löydöksiä (kuten tummaa virtsaa, vaaleita ulosteita, ihon tai silmien keltaisuutta, ylävatsan oikean puolen kipua, pitkäkestoista, uudentyypistä ja selittämätöntä väsymystä)
- jos seerumin transaminaasipitoisuus suurenee yli kolminkertaiseksi normaalien viitearvojen ylärajaan nähden.

Maksan toimintakokeita pitää tehdä Valdoxan-hoidon lopettamisen jälkeen niin kauan, kunnes seerumin transaminaasipitoisuus palautuu normaaliksi.

#### Käyttö pediatriisilla potilailla

Valdoxan-valmistetta ei suositella käytettäväksi masennuksen hoitoon alle 18-vuotiailla, koska Valdoxan-valmisteen tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä. Suisidaalista käyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) sekä vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiota, vastustavaa käyttäytymistä ja vihaa) havaittiin muilla masennuslääkkeillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa useammin lapsilla ja nuorilla kuin lumelääkettä saaneilla lapsilla ja nuorilla (ks. kohta 4.2).

#### Iäkkäät potilaat

Agomelatiinin tehoa ≥ 75-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole dokumentoitu, joten agomelatiinia ei saa käyttää tähän ikäryhmään kuuluvien potilaiden hoitoon (ks. myös kohdat 4.2 ja 5.1).

### Käyttö iäkkäillä dementiaa sairastavilla potilailla

Valdoxan-valmistetta ei tule käyttää dementiaa sairastavien iäkkäiden potilaiden vakavien masennustilojen hoitoon, koska Valdoxan-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu tällä potilasryhmällä.

### Kaksisuuntainen mielialahäiriö/mania/hypomania

Valdoxan-valmistetta on annettava varoen potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt kaksisuuntainen mielialahäiriö, maniaa tai hypomaniaa, ja manian oireiden kehittyessä potilaan lääkitys on keskeytettävä (ks. kohta 4.8).

### Itsemurha/itsemurha-ajatukset

Masennukseen liittyy lisääntynyt alttius itsemurha-ajatuksiin, itsensä vahingoittamiseen ja itsemurhiin (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä alttius säilyy, kunnes itse taudissa tapahtuu merkittävää paranemista. Koska paranemista ei ehkä tapahdu ensimmäisten viikkojen aikana hoidon aloituksesta, tulee potilaita seurata tarkoin siihen saakka, että paranemista tapahtuu. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään, että itsemurha-alttius kasvaa taudin paranemisen alkuvaiheessa.

Potilaat, joilla on aiemmin ollut itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä, tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, ovat alttiimpia itsemurha-ajatuksille ja -yrityksille, ja heitä tulee tarkkailla erityisesti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloidulla psykiatrisilla aikuispotilailla tehdyistä masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin.

Riskialttiita potilaita tulee seurata tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen. Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) tulee kiinnittää huomiota mahdolliseen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymisen tai -ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

### Samanaikainen käyttö CYP1A2-entsyymien estäjien kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5)

Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä Valdoxan-valmistetta samanaikaisesti kohtalaisten CYP1A2-entsyymien estäjien (esim. propranololi, enoksasiini) kanssa, mikä voi johtaa suurentuneeseen agomelatiinialtistukseen.

### Laktoosi-intoleranssi

Valdoxan sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### Natriumpitoisuus

Valdoxan sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Agomelatiiniin vaikuttavat mahdolliset yhteisvaikutukset

Agomelatiini metaboloituu pääasiassa sytokromi P450 1A2 (CYP1A2) -entsyymien (90 %) ja CYP2C9/19-entsyymien (10 %) välityksellä. Lääkeaineet, joilla esiintyy yhteisvaikutuksia näiden isoentsyymien kanssa, voivat pienentää tai suurentaa agomelatiinin biologista hyötyosuutta. Fluvoksamiinin (voimakas CYP1A2-entsyymien ja kohtalainen CYP2C9-entsyymien estäjä) on osoitettu estävän merkittävästi agomelatiinin metaboliaa, mikä johtaa 60-kertaisesti (vaihtelualue 12 - 412) suurentuneeseen agomelatiinialtistukseen.

Valdoxan-valmisteeseen samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP1A2-entsyymien estäjien (esim. fluvoksamiinin ja siprofloksasiinin) kanssa on siksi vasta-aiheista. Agomelatiinin ja estrogeenien samanaikainen käyttö (kohtalaisia CYP1A2-entsyymien estäjiä) johti moninkertaisesti suurentuneeseen agomelatiinialtistukseen. Vaikka erityisiä turvallisuuteen liittyviä huomioita ei tehty hoidettaessa 800 samanaikaisesti estrogeenejä käyttävää potilasta, varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa agomelatiinia samanaikaisesti muiden kohtalaisten CYP1A2-entsyymien estäjien (esim. propranololi, enoksasiini) kanssa, kunnes kokemusta kertyy lisää (ks. kohta 4.4). Rifampisiini, joka on kaikkien kolmen agomelatiinin metaboliaan osallistuvan sytokromin indusioija, saattaa vähentää agomelatiinin hyötyosuutta. Tupakointi indusoi CYP1A2-entsyymiä ja sen on osoitettu vähentävän agomelatiinin hyötyosuutta, etenkin runsaasti tupakoivilla ( $\geq 15$  savuketta/vrk) (ks. kohta 5.2).

#### Agomelatiinin mahdollinen vaikutus muihin lääkeaineisiin

Agomelatiini ei indusoi CYP450-isoentsyymejä *in vivo*. Agomelatiini ei estä CYP1A2-entsyymiä *in vivo* eikä muita CYP450-isoentsyymejä *in vitro*. Agomelatiini ei siksi muuta altistusta CYP 450 -isoentsyymien välityksellä metaboloituville lääkeaineille.

#### Muut lääkevalmisteet

Valdoxan-valmisteella ei havaittu farmakokineettisiä eikä farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia sen kanssa samanaikaisesti mahdollisesti määrättävien lääkevalmisteiden (bentsodiatsepiinit, litium, paroksetiini, flukonatsoli ja teofylliini) välillä, kun sitä tutkittiin kohdeväestössä vaiheen I kliinisissä tutkimuksissa.

#### Alkoholi

Agomelatiinin ja alkoholin yhteiskäyttöä ei suositella.

#### ECT (sähköhoito)

Agomelatiinin ja sähköhoidon samanaikaisesta käytöstä ei ole kokemusta. Eläinkokeissa ei ole havaittu kouristusherkkyyttä lisääviä ominaisuuksia (ks. kohta 5.3). Siksi samanaikaisesti agomelatiinihoidon kanssa annetusta sähköhoidosta aiheutuvien kliinisten seurausten katsotaan olevan epätodennäköisiä.

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) agomelatiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Valdoxan-valmisteeseen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö agomelatiini/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet agomelatiinin/metaboliittien erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Valdoxan-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

## Hedelmällisyys

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa agomelatiinin ei todettu vaikuttavan hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Agomelatiinilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Kun otetaan huomioon, että huimaus ja uneliaisuus ovat yleisiä tähän valmisteeseen liittyviä haittavaikutuksia, potilaita on varoitettava ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn kohdistuvista vaikutuksista.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutukset olivat tavallisesti lieviä tai keskivaikeita, ja ne esiintyivät kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana. Yleisimmät haittavaikutukset olivat päänsärky, pahoinvointi ja huimaus. Nämä haittavaikutukset olivat tavallisesti ohimeneviä eivätkä yleensä johtaneet hoidon keskeyttämiseen.

#### Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa esitetään lumekontrolloiduissa ja aktiivisella aineella kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset.

Haittavaikutukset on esitetty seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Esiintymistiheyksiä ei ole korjattu lumelääkkeen suhteen.

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Preferred Term -termi
Psykkiset häiriöt	Yleinen	Ahdistuneisuus
		Poikkeavat unet*
	Melko harvinainen	Itsemurha-ajatukset tai -käyttäytyminen (ks. kohta 4.4)
		Agitaatio ja siihen liittyvät oireet* (kuten ärtyisyys ja levottomuus)
		Aggressiivisuus*
		Painajaiset*
		Mania/hypomania* Nämä oireet saattavat johtua myös perussairaudesta (ks. kohta 4.4).
Sekavuustila*		
Harvinainen	Aistiharhat*	
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Huimaus
		Uneliaisuus
		Unettomuus
	Melko harvinainen	Migreeni
		Parestesiat
		Levottomat jalat -oireyhtymä*
Harvinainen	Akatisia*	
Silmät	Melko harvinainen	Näön hämärtyminen
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	Tinnitus*

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Preferred Term -termi
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi
		Ripuli
		Ummetus
		Vatsakivut
		Oksentelu*
Maksa ja sappi	Yleinen	ALAT- ja/tai ASAT-arvojen suureneminen (kliinisissä tutkimuksissa ALAT- ja ASAT-arvojen suurenemista yli kolminkertaisiksi normaalien viitearvojen ylärajaan nähden esiintyi 1,2 %:lla agomelatiinia 25 mg/vrk ja 2,6 %:lla agomelatiinia 50 mg/vrk saaneista potilaista vs. 0,5 %:lla plaseboa saaneista potilaista).
		Melko harvinainen
	Harvinainen	Hepatiitti
		Alkalisen fosfataasin arvojen suureneminen* (yli kolminkertaiseksi normaalien viitearvojen ylärajaan nähden)
		Maksan vajaatoiminta* (1)
		Ikterus*
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen	Liikahikoilu
		Ihottuma
		Kutina*
		Urtikaria*
	Harvinainen	Erytematoottinen ihottuma
		Kasvojen edeema ja angioedeema*
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Selkäkipu
	Melko harvinainen	Lihaskipu*
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen	Virtsaumpi*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit	Yleinen	Uupumus
Tutkimukset	Yleinen	Painon nousu*
	Melko harvinainen	Painon lasku*

\*Spontaaniraportoinnissa todettujen häiritapahtumien esiintyvyys arvioitu kliinisten tutkimusten perusteella.

(1) Muutamissa poikkeuksellisissa tapauksissa, joissa potilailla oli maksaan liittyviä riskitekijöitä, potilaan raportoitiin kuolleen tai saaneen maksansiirron.

### Epäillyistä häirtavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä häirtavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-häirtatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä häirtavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.



## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Agomelatiinin yliannostuksesta on vähän kokemusta. Yliannostuksesta saatu kokemus on osoittanut, että keskiylävatsakipua, uneliaisuutta, väsymystä, agitaatiota, ahdistuneisuutta, jännittyneisyyttä, huimausta, syanoosia tai huonovointisuutta on raportoitu.

Yksi potilas oli nielaissut 2450 mg agomelatiinia ja hän oli toipunut spontaanisti ilman kardiiovaskulaarisia ja biologisia poikkeavuuksia.

### Hoito

Agomelatiinin spesifistä vastavaikuttajaa ei tunneta. Yliannostuksen hoidon tulee käsittää kliinisten oireiden hoidon ja rutiiniluonteisen seurannan. Lääkärin valvontaa asianmukaisessa hoitoympäristössä suositellaan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Masennuslääkkeet, muut masennuslääkkeet, ATC-koodi: N06AX22

### Vaikutusmekanismi

Agomelatiini on melatoniinireseptorien (MT<sub>1</sub>- ja MT<sub>2</sub>-reseptorien) agonisti ja 5-HT<sub>2C</sub>-antagonisti. Sitoutumistutkimukset osoittavat, että agomelatiini ei vaikuta monoamiinin soluunottoon eikä sillä ole affiniteettia  $\alpha$ -adrenergisiin,  $\beta$ -adrenergisiin, histaminergisiin, kolinergisiin, dopaminergisiin eikä bentsodiatsepiinireseptoreihin.

Agomelatiini synkronoi eläinmalleissa vuorokausirytmien uudelleen sen häiriintymisen jälkeen.

Agomelatiini lisää noradrenaliinin ja dopamiinin vapautumista erityisesti frontaalista aivokuoresta eikä vaikuta solunulkoiseen serotoniinipitoisuuteen.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Agomelatiinilla on osoitettu masennuslääkkeiden kaltainen vaikutus masennuksen eläinmalleissa (opitun avuttomuuden testissä, epätoivoa mittaavassa testissä ja lievää kroonista stressiä mittaavassa testissä) ja vuorokausirytmien desynkronointimallissa sekä stressiin ja ahdistuneisuuteen liittyvissä malleissa.

Agomelatiinilla on ihmisellä positiivinen vuorokausirytmien vaihetta siirtävä vaikutus: se aikaistaa unen, ruumiinlämmön alenemisen ja melatoniinin vaikutuksen vaihetta.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Agomelatiinin tehoa ja turvallisuutta vakavien masennustilojen hoidossa on tutkittu kliinisessä tutkimusohjelmassa 7900 agomelatiinihoitoa saaneella potilaalla.

Agomelatiinin lyhytkestoista tehoa aikuisten vakavien masennustilojen hoitoon on selvitetty kymmenessä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa käytettiin vakioannoksia ja/tai annosta titrattiin suuremmaksi. Hoidon päättymisen jälkeen (hoidon kesto 6 tai 8 viikkoa) agomelatiinin 25–50 mg:n annosten merkittävä teho oli osoitettu kuudessa kymmenestä lyhytkestoisesta kaksoissokkoutetusta lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta. Ensisijainen päätetapahtuma oli HAMD-17-pisteiden muutos lähtötilanteesta. Kahdessa tutkimuksessa agomelatiinilla ei havaittu eroa lumelääkkeeseen nähden, koska vaikuttava vertailuvalmiste paroksetiini tai fluoksetiini osoitti herkkyttä näytteiden määrityksessä. Agomelatiinia ei verrattu suoraan paroksetiiniin ja fluoksetiiniin, koska nämä vertailuvalmisteet lisättiin hoitoon tutkimuksessa tehtävien määritysten herkkyuden varmistamiseksi. Kahdessa muussa tutkimuksessa ei ollut mahdollista tehdä johtopäätöksiä, koska

vaikuttavat vertailuvalmisteet, paroksetiini tai fluoksetiini, eivät osoittaneet eroa lumelääkkeeseen nähden.

Näissä tutkimuksissa ei kuitenkaan ollut sallittua suurentaa agomelatiinin, paroksetiinin eikä fluoksetiinin aloitusannosta, vaikka vaste ei ollut riittävä.

Teho havaittiin myös vaikeinta masennustilaa sairastaneilla (lähtötilanteessa HAM-D  $\geq$  25) kaikissa positiivisissa lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa.

Agomelatiinihoitoa saaneet saivat vasteen tilastollisesti merkitsevästi useammin lumelääkehoitoa saaneisiin verrattuna.

Paremmuus (2 tutkimuksessa) tai samanveroisuus (4 tutkimuksessa) SSRI/SNRI-valmisteisiin verrattuna (sertraliini, essitalopraami, fluoksetiini, venlafaksiini tai duloksetiini) on osoitettu kuudessa seitsemästä tehoa selvittäneestä tutkimuksesta, joissa heterogeeninen potilasjoukko koostui masennusta sairastavista aikuispotilaista. Masennusta vähentävä vaikutus arvioitiin HAMD-17-pisteiden avulla joko ensisijaisena tai toissijaisena päätetapahtumana.

Antidepressiivisen vaikutuksen säilyminen osoitettiin relapsien ehkäisy tutkimuksessa. Potilaat, jotka saivat avoimessa tutkimuksessa vasteen 8/10 viikon akuutin hoidon jälkeen agomelatiiniannoksiin 25–50 mg kerran vuorokaudessa, satunnaistettiin saamaan joko agomelatiiniannos 25–50 mg kerran vuorokaudessa tai lumelääkettä seuraavien kuuden kuukauden ajan. Agomelatiinihoidolla annostuksella 25–50 mg kerran vuorokaudessa osoitettiin olevan tilastollisesti merkitsevästi parempi teho lumelääkkeeseen verrattuna ( $p = 0,0001$ ) ensisijaisen päätemuuttujan osalta, masennuksen uusiutumisen estossa, mitattuna ajalla masennuksen uusiutumiseen. Masennuksen todettiin uusiutuneen kuuden kuukauden mittaisen kaksoissokkoutetun seurantajakson aikana 22 %:lla agomelatiinihoitoa saaneista ja 47 %:lla lumelääkettä saaneista.

Agomelatiini ei heikentänyt terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden päiväaikaista vireyttä eikä muistia. Masennusta sairastavilla potilailla agomelatiini 25 mg lisäsi hidasaaltounta vaikuttamatta REM-unen määrään tai REM-latenssiin. Agomelatiini 25 mg aikaisti nukahtamisaikaa ja sydämen vähimmäissykkeen vaihetta. Ensimmäisestä hoitoviikosta lähtien potilaat arvioivat nukahtamisen ja unen laadun parantuneen huomattavasti ilman päivällä esiintyvää kömpelyyttä.

Remission saavuttaneilla masennusta sairastavilla potilailla tehdyssä erityisesti seksuaalisia toimintahäiriöitä vertailevassa tutkimuksessa agomelatiinilla todettiin lukumääräisesti (ei tilastollisesti merkitsevästi) vähemmän seksuaaliperäisiä toimintahäiriöitä venlafaksiiniin verrattuna SEXFX-asteikon (Sex Effects Scale) kiihottumista tai orgasmia mittaavilla pisteillä mitattuna. Tutkimusten yhteisanalyysi ASEX-asteikon avulla (Arizona Sexual Experience Scale) osoitti, että agomelatiiniin käyttöön ei liittynyt seksuaalisia toimintahäiriöitä. Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä seksuaalinen toiminta säilyi agomelatiinihoidon yhteydessä paremmin kuin paroksetiinin yhteydessä.

Agomelatiini ei vaikuttanut kliinisisissä tutkimuksissa sydämensykkeeseen eikä verenpaineeseen.

Lääkityksen lopettamiseen liittyvien oireiden arvioimiseksi DESS-kyselyn avulla (Discontinuation Emergent Signs and Symptoms) suunnitellussa tutkimuksessa potilailla, joiden masennus oli saatu remissioon, agomelatiini ei aiheuttanut lääkkeen lopettamiseen liittyviä oireita lääkityksen äkillisen lopettamisen jälkeen.

Agomelatiinilla ei ole väärinkäyttöön johtavia vaikutuksia terveillä vapaaehtoisilla tehdyn tutkimuksen perusteella, jossa käytettiin erityistä visuaalista analogiasteikkoa (visual analogue scale) tai 49-kohtaista ARCI-kyselyä (Addiction Research Center Inventory).

Lumekontrolloidussa 8 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa iäkkäät ( $\geq$  65-vuotiaat) masennuspotilaat saivat agomelatiinia 25–50 mg/vrk ( $N = 222$ , joista 151 sai agomelatiinia), osoitettiin ensisijaisessa päätetapahtumassa, HAM-D-kokonaispisteissä, 2,67 pisteen tilastollisesti merkitsevä ero. Agomelatiini osoittautui paremmaksi vastelukuanalyysissä. Hyvin iäkkäiden potilaiden ( $\geq$  75-vuotiaita,  $N = 69$ , joista 48 sai agomelatiinia) tilassa ei havaittu kohenemista. Iäkkäät potilaat sietivät agomelatiinin yhtä hyvin kuin nuoremmat aikuiset.

Kontrolloituun 3 viikon kestoiseen tutkimukseen osallistui masennuspotilaita, jotka eivät olleet saaneet riittävästi vastetta paroksetiinilla (SSRI) tai venlafaksiinilla (SNRI). Aiempi lääkitys vaihdettiin agomelatiiniin. Sekä äkillisesti että vähitellen lopetettua SSRI- tai SNRI-hoidon jälkeen ilmeni

lääkehoidon lopettamisoireita. Nämä hoidon lopettamiseen liittyvät oireet saatetaan sekoittaa hyödyn puuttumiseen agomelatiinihoidon alkuvaiheessa.

Niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi viikon kuluttua vähintään yksi SSRI/SNRI-hoidon lopettamiseen liittyvä oire, oli pienempi siinä ryhmässä, jonka hoito lopetettiin hitaasti (56,1 %, aiempi SSRI/SNRI-hoito lopetettiin 2 viikon kuluessa), verrattuna hoidon nopeasti lopettaneeseen (62,6 %, aiempi SSRI/SNRI-hoito lopetettiin 1 viikon kuluessa) tai uuteen hoitoon heti vaihtaneeseen ryhmään (79,8 %, hoidon äkillinen lopetus).

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset agomelatiinin käytöstä vakavien masennustilojen hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen ja biologinen hyötyosuus

Agomelatiini imeytyy nopeasti ja tehokkaasti ( $\geq 80\%$ ) suun kautta tapahtuvan annon jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on pieni (alle 5 % suun kautta annetuilla terapeuttisilla annoksilla), ja yksilöiden välinen vaihtelu on huomattavaa. Hyötyosuus on naisilla suurempi kuin miehillä. Hyötyosuus suurenee ehkäisytablettien käytön yhteydessä ja pienenee tupakoinnin yhteydessä. Plasmassa huippupitoisuus saavutetaan noin 1–2 tunnin kuluttua.

Agomelatiinin systeeminen altistus lisääntyy terapeuttisella annosalueella suhteessa annokseen. Suuremmilla annoksilla ilmenee ensikierron vaikutuksen saturaatiota.

Ruokailu (tavanomainen ateria tai rasvainen ateria) ei muuta hyötyosuutta eikä imeytymisnopeutta. Vaihtelu suurenee hyvin rasvapitoisen ruoan yhteydessä.

### Jakautuminen

Vakaan tilan jakautumistilavuus on noin 35 l. Plasman proteiineihin sitoutuu 95 % pitoisuudesta riippumatta eivätkä ikä ja potilaan munuaisten toiminta vaikuta siihen. Vapaa osuus kuitenkin kaksinkertaistuu, jos potilaalla on maksan vajaatoimintaa.

### Biotransformaatio

Kun valmistetta otetaan suun kautta, agomelatiini metaboloituu nopeasti pääasiassa maksan CYP1A2-isoentsyymien välityksellä, mutta myös CYP2C9- ja CYP2C19-isoentsyymit osallistuvat siihen vähäisessä määrin.

Pääasialliset metaboliitit, hydroksyloitunut ja demetyloitunut agomelatiini, eivät ole aktiivisia ja ne konjugoituvat ja eliminoituvat nopeasti virtsan kautta.

### Eliminaatio

Eliminaatio on nopeaa, keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on 1–2 tuntia ja puhdistuma on suuri (noin 1100 ml/min) ja tapahtuu pääasiassa metaboloitumalla.

Erittyminen tapahtuu pääasiassa (80 %) virtsaan metaboliittien muodossa, kun taas muuttumattomana yhdisteenä virtsaan erittyy vain hyvin pieni määrä.

Kinetiikka ei muutu toistuvan annon jälkeen.

### Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden farmakokineettisissä ominaisuuksissa ei ole havaittu merkityksellisiä muutoksia (n=8, 25 mg kerta-annos), mutta potilaan hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos hän sairastaa vaikeaa tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa, koska tästä potilasryhmästä on vain vähän kliinistä tietoa (ks. kohta 4.2).

## Maksan vajaatoiminta

Erityisessä tutkimuksessa, johon osallistui kroonista lievää (Child-Pugh-aste A) tai keskivaikeaa (Child-Pugh-aste B) maksan vajaatoimintaa sairastavia kirroosipotilaita, altistus suureni 25 mg:n agomelatiiniannosten annon jälkeen huomattavasti (70-kertaiseksi lievän maksan vajaatoiminnan ja 140-kertaiseksi keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä) verrattuna kaltaistettuihin vapaaehtoisiiin (ikä, paino ja tupakointitottumukset), joilla ei esiintynyt maksan vajaatoimintaa. (ks. kohta 4.2, 4.3 ja 4.4).

## Läkkäät

Läkkäillä ( $\geq 65$ -vuotiailla) potilailla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa osoitettiin, että 25 mg:n annos suurensi  $\geq 75$ -vuotiaiden potilaiden keskimääräisen AUC-arvon noin nelinkertaiseksi ja keskimääräisen  $C_{max}$ -arvon noin 13-kertaiseksi  $< 75$ -vuotiaisiin potilaisiin verrattuna. 50 mg:n annoksia saaneiden potilaiden kokonaislukumäärä oli liian pieni, jotta johtopäätöksiä voitaisiin tehdä. Läkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

## Etniset ryhmät

Rodun vaikutuksesta agomelatiinin farmakokinetiikkaan ei ole tietoa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Hiirillä, rotilla ja apinoilla havaittiin sedatiivisia vaikutuksia suurten annosten kerta-annos ja toistetun annos jälkeen.

Jyrsijöillä todettiin huomattavaa CYP2B-induktiota ja kohtalaista CYP1A- ja CYP3A-induktiota annoksesta 125 mg/kg/vrk lähtien, kun taas apinoilla ilmeni vähäistä CYP2B- ja CYP3A-induktiota annostuksella 375 mg/kg/vrk. Toistettujen annosten toksisuutta jyrsijöillä ja apinoilla selvittävässä tutkimuksessa ei havaittu maksatoksisuutta.

Agomelatiini läpäisee tiineillä rotilla istukan ja kulkeutuu sikiöön.

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä reproduktiotutkimuksissa agomelatiinin ei todettu vaikuttavan hedelmällisyyteen, embryofetaaliseen kehitykseen eikä prenataaliseen tai postnataaliseen kehitykseen. Tavanomaisissa genotoksisuutta selvittävässä analyysisarjoissa *in vitro* ja *in vivo* agomelatiinilla ei todettu viitteitä mahdollisesta mutageenisuudesta tai klastogeenisuudesta.

Karsinogeenisuustutkimuksissa agomelatiini aiheutti maksakasvainten esiintyvyyden lisääntymistä rotilla ja hiirillä terapeuttiseen annokseen nähden vähintään 110-kertaisilla annoksilla.

Maksakasvaimet liittyvät todennäköisesti jyrsijöillä erityisesti esiintyvään entsyymien induktioon.

Rotilla havaittiin hyvänlaatuisten nisän fibroadenoomien esiintyvyyden lisääntymistä suurten altistusten (60-kertainen altistus terapeuttiseen annokseen nähden) yhteydessä, mutta esiintyvyys oli samansuuruista kuin verrokeilla.

Farmakologiset turvallisuustutkimukset osoittivat, että agomelatiini ei vaikuta hERG-kanavan (human Ether à-go-go Related Gene) virtaan tai koiran Purkinjen solujen aktiopotentiaaliin. Agomelatiinilla ei todettu hiirillä eikä rotilla kouristusherkkyyttä lisääviä ominaisuuksia intraperitoneaalisesti annettuina annoksina enintään 128 mg/kg.

Agomelatiinin ei havaittu vaikuttavan nuorten eläinten käyttäytymiseen, näkökykyyn eikä lisääntymistoimintoihin. Farmakologisiin ominaisuuksiin liittyi vähäistä annoksesta riippumatonta painon laskua ja jonkin verran vähäisiä vaikutuksia urosten lisääntymiselimiin, mutta tämä ei heikentänyt lisääntymiskykyä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Povidoni (K30)

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Steariinihappo

Magnesiumstearaatti

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

#### Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Glyseroli

Makrogoli (6000)

Magnesiumstearaatti

Titaanidioksidi (E 171)

Painomuste sisältää shellakkaa, propyleeniglykolia ja indigokarmiinalumiinilakkaa (E 132).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Alumiini-/PVC-läpipainopakkaus kartonkisessa ulkopakkauksessa.

Kalenteripakkaukset sisältävät 14, 28, 56, 84 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia.

Kalenteripakkaus 100 kalvopäällysteistä tablettia sairaalakäyttöön.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Ranska

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. helmikuuta 2009  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

KK/VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkauselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa lääkäreille tarkoitettun valmisteen määräämistä koskevan oppaan muodosta ja sisällöstä ennen valmisteen tuloa markkinoille kyseisessä jäsenvaltiossa.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikille lääkäreille, joiden odotetaan määräävän tai antavan Valdoxan-valmistetta potilailleen, toimitetaan valmisteen markkinoille tulon yhteydessä tai sen jälkeen päivitetty koulutusmateriaali, joka sisältää:

- valmisteyhteenvedon
- oppaan lääketta määräävälle lääkärille, joka sisältää maksan toiminnan seurantasuunnitelman.



Lääkäreille tarkoitettuun lääkkeen määräämistä koskevaan oppaaseen on sisällyttävä seuraavat keskeiset viestit:

- potilaille on kerrottava transaminaasipitoisuuden suurenemisen mahdollisesta riskistä, maksavaurion riskistä sekä yhteisvaikutusriskistä voimakkaiden CYP 1A2:n estäjien (esim. fluvoksamiinin, siprofloksasiinin) kanssa
- maksan toimintakokeiden tarpeellisuus kaikilla potilailla ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen noin kolmen, kuuden (akuuttivaiheen päätyttyä), kahdentoista ja kahdenkymmenen viikon (ylläpitohoitovaiheen päätyttyä) hoidon jälkeen sekä tämän jälkeen kliinisen tarpeen mukaan
- maksan toimintakokeiden tarpeellisuus kaikilla potilailla annoksen suurentamisen yhteydessä yhtä usein kuin hoitoa aloitettaessa
- ohjeet maksan toimintahäiriön kliinisten oireiden yhteydessä
- ohjeet maksan toimintakoetulosten poikkeavuuksien yhteydessä
- varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joiden transaminaasiarvot ovat koholla ennen hoitoa (yli normaalien viitearvojen ylärajan ja enintään kolminkertaiset normaalien viitearvojen ylärajaan nähden)
- varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on maksavaurion riskitekijöitä, kuten liikalihavuutta/ylipainoa/alkoholiin liittymätön rasvamaksa, diabetes, alkoholin käyttöhäiriö tai runsasta alkoholin käyttöä tai potilaan käyttäessä samanaikaisesti muita lääkkeitä, joihin liittyy maksavaurion vaara
- maksan vajaatoimintaa (eli kirroosia tai aktiivista maksasairautta) sairastavien potilaiden hoito valmisteella on vasta-aiheista
- potilaan hoito valmisteella on vasta-aiheista, jos transaminaasipitoisuus on yli kolminkertainen normaalien viitearvojen ylärajaan nähden
- voimakkaita CYP1A2:n estäjiä samanaikaisesti käyttävien potilaiden hoito valmisteella on vasta-aiheista.

Myyntiluvan haltijan on sovittava jäsenvaltion kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa potilasoppaan muodosta ja sisällöstä.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikki lääkärit, jotka oletettavasti määräävät Valdoxan-hoitoa potilaille tai käyttävät sitä potilaidensa hoitoon, saavat potilasoppaita jaettavaksi niille potilaille, joille tätä lääkettä määrätään.

Potilasoppaaseen pitää sisältyä seuraavat keskeiset viestit:

- tietoa maksavaikutusten riskistä ja maksasairauksien kliinisistä oireista
- ohjeet maksan tilan seurantaan
- muistutus ajan varaamisesta verikokeisiin.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****Ulkopakkaus****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Valdoxan 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
agomelatiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg agomelatiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia.  
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia  
28 kalvopäällysteistä tablettia  
56 kalvopäällysteistä tablettia  
84 kalvopäällysteistä tablettia  
98 kalvopäällysteistä tablettia  
100 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Valdoxan 25 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Valdoxan 25 mg tabletit  
agomelatiini

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Les Laboratoires Servier

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Ma  
Ti  
Ke  
To  
Pe  
La  
Su

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Valdoxan 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen agomelatiini

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Valdoxan on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Valdoxan-valmistetta
3. Miten Valdoxan-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Valdoxan-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Valdoxan on ja mihin sitä käytetään**

Valdoxan sisältää vaikuttavana aineena agomelatiinia, joka kuuluu masennuslääkeryhmään. Sinulle on määrätty Valdoxan-valmistetta masennuksen hoitoon.

Valdoxan-valmistetta käytetään aikuisten hoitoon.

Masennus on jatkuva mielialahäiriö, joka vaikuttaa jokapäiväiseen elämään. Masennuksen oireet ovat eri henkilöillä erilaisia, mutta usein esiintyy syvää surun tunnetta, arvottomuuden tunteita, mielenkiinnon katoamista tavanomaisiin kiinnostuksen kohteisiin, unihäiriöitä, hitauden tunnetta, ahdistuneisuutta ja painon vaihtelua.

Valdoxan-hoidon avulla masennuksen odotetaan lievenevän ja oireiden poistuvan vähitellen.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Valdoxan-valmistetta**

**Älä ota Valdoxan-valmistetta**

- jos olet allerginen agomelatiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- **jos maksasi toiminta on heikentynyt (maksan vajaatoiminta).**
- jos käytät fluvoksamiinia (toinen masennuksen hoitoon käytettävä lääke) tai siprofloksasiinia (antibiotti).

**Varoitukset ja varotoimet**

Monet seikat saattavat vaikuttaa siihen, että Valdoxan ei sovi sinulle:

- Jos käytät lääkettä, jonka tiedetään vaikuttavan maksaan. Kysy neuvoa lääkäriltä, mitä tällaiset lääkkeet ovat.
- Jos olet liikalihava tai ylipainoinen, käänny lääkärin puoleen.
- Jos sairastat diabetesta, käänny lääkärin puoleen.
- Jos maksaentsyymiarvosiosi ovat koholla ennen hoitoa, lääkäri päättää, sopiiko Valdoxan-hoito sinulle.
- Jos sinulla on kaksisuuntainen mielialahäiriö, sinulla on aiemmin esiintynyt tai jos sinulle kehittyä maanisia oireita (epätavallisen voimakasta ärtyvyyttä ja voimakkaita tunteita),



keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkkeen käyttämistä tai ennen sen käytön jatkamista (ks. myös kohta 4 *Mahdolliset haittavaikutukset*).

- Jos sairastat dementiaa, lääkäri arvioi tilasi yksilöllisesti selvittääkseen, sopiiko Valdoxan-hoito sinulle.

Valdoxan-hoidon aikana:

*Miten mahdolliset vakavat maksan haittavaikutukset voidaan välttää*

- Lääkärin on pitänyt tarkistaa maksasi toiminta **ennen hoidon aloittamista**. Joillakin potilailla saattavat veren maksa-arvot nousta Valdoxan-hoidon aikana. Tämän vuoksi on tehtävä seurantakokeita seuraavina ajankohtina:

	ennen hoidon aloittamista tai annoksen suurentamisen yhteydessä	noin 3 viikon kuluttua	noin 6 viikon kuluttua	noin 12 viikon (3 kk) kuluttua	noin 24 viikon (6 kk) kuluttua
Verikokeet	✓	✓	✓	✓	✓

Lääkäri päättää näiden kokeiden tulosten perusteella, sopiiko Valdoxan-hoito sinulle tai voitko jatkaa Valdoxan-hoitoa (ks. myös kohta 3 *Miten Valdoxan-valmistetta otetaan*).

*Tarkkaile maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita ja löydöksiä*

- Jos **havaitset** seuraavia maksan toimintahäiriöiden oireita tai löydöksiä: **epätavallisen tumma virtsa, vaaleat ulosteet, ihon tai silmien keltaisuus, ylävatsan oikean puolen kipu, epätavallista väsymystä (etenkin edellä mainittujen oireiden yhteydessä), hakeudu kiireellisesti lääkäriin. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Valdoxan-hoidon.**

Valdoxan-valmisteen vaikutuksia vähintään 75-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole dokumentoitu. Valdoxan-valmistetta ei siksi saa käyttää tämän potilasryhmän hoitoon.

*Itsemurha-ajatukset ja masennuksen paheneminen*

Jos sinulla on todettu masennus ja/tai olet ahdistunut, sinulla saattaa joskus olla ajatuksia vahingoittaa itseäsi tai jopa tehdä itsemurha. Tällaiset ajatukset voivat voimistua masennuslääkitystä aloitettaessa, koska näiden lääkkeiden vaikutuksen alkaminen vie jonkin aikaa, yleensä noin kaksi viikkoa, mutta joskus vieläkin kauemmin.

Saatat olla alttiimpi tällaisille ajatuksille:

- jos sinulla on aiemmin ollut ajatuksia, että tekisit itsemurhan tai vahingoittaisit itseäsi.
  - jos olet nuori aikuinen. Kliinisissä tutkimuksissa on todettu, että alle 25-vuotiailla psykiatrisilla aikuispotilailla, jotka saavat masennuslääkettä on lisääntynyt alttius itsemurhakäyttäytymiseen.
- Jos sinulla on ajatuksia, että voisit vahingoittaa itseäsi tai tehdä itsemurhan, ota heti yhteyttä lääkäriin tai mene heti sairaalaan.

Sinun voi olla hyvä kertoa jollekin sukulaiselle tai läheiselle ystävälle, että sairastat masennusta tai olet ahdistunut ja pyytää häntä lukemaan tämä pakkauseloste. Voit pyytää häntä sanomaan, jos hänen mielestään masennuksesi tai ahdistuneisuutesi pahenee tai jos hän on huolissaan käyttäytymisessäsi tapahtuneesta muutoksesta.

### Lapset ja nuoret

Valdoxan-tabletteja ei saa antaa lapsille ja nuorille (alle 18-vuotiaille).

### Muut lääkevalmisteet ja Valdoxan

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Et saa käyttää Valdoxan-valmistetta samanaikaisesti tiettyjen lääkkeiden (ks. Älä ota Valdoxan-valmistetta, kohdassa 2) kanssa: fluvoksamiini (toinen masennuksen hoitoon käytettävä lääke) tai siprofloksasiini (antibiootti) voi muuttaa aiottua agomelatiiniannosta veressäsi.

Kerro lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä: propranololia (korkean verenpaineen hoitoon käytettävä beetasalpaaja) tai enoksasiinia (antibiootti).

Jos tupakoit enemmän kuin 15 savuketta päivässä, kerro siitä lääkärille.

#### **Valdoxan alkoholin kanssa**

Alkoholin käyttöä suositellaan välttämään Valdoxan-hoidon aikana.

#### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Imetys on lopetettava, jos saat Valdoxan-hoitoa.

#### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Sinulla saattaa esiintyä huimausta tai uneliaisuutta, mikä saattaa vaikuttaa ajokykyysi tai kykyysi käyttää koneita. Varmista, että reaktiosi ovat normaalit ennen kuin ajat tai käytät koneita.

#### **Valdoxan sisältää laktoosia**

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

#### **Valdoxan sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natrimiton”.

### **3. Miten Valdoxan-valmistettä otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun Valdoxan-annos on yksi tabletti (25 mg) nukkumaanmenoaikaan. Lääkäri voi joissakin tapauksissa määrätä suuremman annoksen (50 mg), jolloin otetaan kaksi tablettia yhtenä annoksena nukkumaanmenon yhteydessä.

#### Antotapa

Valdoxan otetaan suun kautta. Tabletti niellään kokonaisuutena vesilasillisen kanssa. Valdoxan voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai erikseen.

#### Hoidon kesto

Valdoxan-valmisteen vaikutus masennusoireisiin ilmaantuu vaikeimmin masentuneilla kahden viikon kuluessa hoidon aloittamisesta.

Masennusta on hoidettava riittävän pitkään, vähintään 6 kuukauden ajan, jotta oireiden pysyminen poissa voidaan varmistaa.

Lääkäri voi jatkaa Valdoxan-hoitoasi, vaikka voisitkin jo paremmin, jotta masennuksesi uusiutuminen voitaisiin estää.

Jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä, lääkäri arvioi tilasi yksilöllisesti selvittääkseen onko Valdoxan-hoito sinulle turvallinen.

#### *Maksan toiminnan seuranta (ks. myös kohta 2):*

Lääkärisi ottaa laboratoriotestejä varmistaakseen, että maksasi toimii asianmukaisesti. Testejä otetaan ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen määräjain, tavallisesti 3 viikon, 6 viikon, 3 kuukauden ja 6 kuukauden kuluttua.

Jos lääkäri suurentaa annoksen 50 mg:aan, laboratoriotestit on tehtävä tämän annoksen käytön alussa ja sen jälkeen säännöllisesti hoidon aikana, tavallisesti 3 viikon, 6 viikon, 3 kuukauden ja 6 kuukauden kuluttua. Tämän jälkeen testit otetaan, jos lääkäri katsoo ne tarpeellisiksi.  
Älä ota Valdoxan-tabletteja, jos maksasi ei toimi asianmukaisesti.

*Miten masennuslääkehoidosta (SSRI/SNRI-lääkkeistä) siirrytään Valdoxan-hoitoon?*

Jos lääkäri vaihtaa masennuksen hoitoon aiemmin käyttämäsi SSRI- tai SNRI-lääkkeen Valdoxan-hoitoon, hän neuvoo, miten aiempi lääkehoito pitää lopettaa, kun Valdoxan-hoito aloitetaan.

Sinulla saattaa esiintyä muutaman viikon ajan aiemman lääkehoidon lopettamiseen liittyviä oireita, vaikka aiempi masennuslääkehoito lopetettaisiinkin annosta vähitellen pienentämällä.

Lääkehoidon lopettamiseen liittyviä oireita ovat huimaus, tunnotomuus, unihäiriöt, kiihtyneisyys tai ahdistuneisuus, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu ja vapina. Tällaiset vaikutukset ovat tavallisesti lieviä tai kohtalaisia ja häviävät muutaman päivän kuluessa itsestään.

Jos Valdoxan-hoito aloitetaan samaan aikaan, kun aiemman lääkehoidon annosta pienennetään, mahdollisia hoidon lopettamiseen liittyviä oireita ei pidä Valdoxan-hoidon alkuvaiheessa sekoittaa hoidon tehon puuttumiseen.

Keskustele lääkärin kanssa siitä, mikä on paras tapa lopettaa aiemmin käyttämäsi masennuslääkehoito, kun aloitat Valdoxan-hoidon.

#### **Jos otat enemmän Valdoxan-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos olet ottanut enemmän Valdoxan-valmistetta kuin sinun pitäisi tai jos esimerkiksi lapsi on vahingossa ottanut lääkettä, ota yhteyttä lääkäriin välittömästi.

Valdoxan-valmisteen yliannostuksesta on kokemusta vain rajoitetusti, mutta ylävatsan kipua, uneliaisuutta, väsymystä, kiihtyneisyyttä, ahdistuneisuutta, jännittyneisyyttä, huimausta, ihon ja limakalvojen sinerrystä tai huonovointisuutta on todettu.

#### **Jos unohtat ottaa Valdoxan-valmistetta**

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Jatka hoitoa ottamalla seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Tabletit sisältävään läpipainopakkaukseen painetun kalenterin on tarkoitus auttaa sinua muistamaan, milloin olet viimeksi ottanut Valdoxan-tabletin.

#### **Jos lopetat Valdoxan-valmisteen käytön**

Älä lopeta lääkitystäsi, ellei lääkärisi ole niin kehottanut, vaikka tuntisitkin vointisi paremmaksi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita. Ne ilmaantuvat tavallisesti kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana ja ovat yleensä ohimeneviä.

Tällaisia haittavaikutuksia ovat:

- Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (saattavat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä) ovat: päänsärky.
- Yleisiä haittavaikutuksia (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä) ovat: huimaus, unisuus (uneliaisuus), nukkumisvaikeudet (unettomuus), pahoinvointi, ripuli, ummetus, vatsakivut, selkäkipu, väsymys, ahdistuneisuus, poikkeavat unet, veren maksaentsyymiarvojen suureneminen, oksentelu, painon nousu.
- Melko harvinaisia haittavaikutuksia (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta) ovat: migreeni, sormien ja varpaiden pistely ja puuttuminen (parestesiat), näön sumeneminen, levottomat jalat -oireyhtymä (tila, jolle on tyypillistä hallitsematon tarve liikutella jalkoja), korvien soiminen, liikkahikoilu (hyperhidroosi), ihottuma, kutina, urtikaria (nokkosihottuma),

agitaatio, ärtyisyys, levottomuus, aggressiivinen käytös, painajaiset, mania/hypomania (ks. myös *Varoitukset ja varotoimet* kohdassa 2), itsemurha-ajatukset tai -käyttäytyminen, sekavuus, painon lasku, lihaskipu.

- Harvinaisia haittavaikutuksia (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla 1 000:sta) ovat: vakavat ihottumat (punoittava ihottuma), kasvojen edeema (turvotus) ja angioedeema (kasvojen, huulten, kielen ja/tai nielun turvotus, mikä voi aiheuttaa hengitys- tai nielemisvaikeuksia), hepatiitti, ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus (ikterus), maksan toimintahäiriö\*, aistiharhat, kyvyttömyys olla paikoillaan (fyysisen ja henkisen levottomuuden vuoksi), kyvyttömyys rakon täydelliseen tyhjentämiseen.

\* Potilaan on muutamissa tapauksissa raportoitu kuolleen tai saaneen maksansiirron.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Valdoxan-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.


Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Valdoxan sisältää**

- Vaikuttava aine on agomelatiini. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg agomelatiinia.
- Muut aineet ovat:
  - laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, povidoni (K30), natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A, steariinihappo, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, hypromelloosi, glyseroli, makrogoli (6000), keltainen rautaoksidi (E 172) ja titaanidioksidi (E 171)
  - painomuste: shellakka, propyleeniglykoli ja indigokarmiinalumiinilakka (E 132).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Valdoxan 25 mg kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) on pitkänomainen keltaoranssi tabletti, jossa on toisella puolella merkintänä yhtiön logo  sinisellä musteella.

Valdoxan 25 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat kalenterilla varustetuissa läpipainopakkauksissa.

Pakkaukset sisältävät 14, 28, 56, 84 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia. Sairaalapakkaus

100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Ranska

**Valmistaja**

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

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

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Servier Laboratories OÜ  
Tel: +372 664 5040

**Ελλάδα**

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 939 1000

**España**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Servier Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 238 7799

**Malta**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Servier Latvia  
Tel: +371 67502039

**Portugal**

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

**România**

Servier Pharma SRL  
Tel: +4 021 528 52 80

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.