

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Valdoxan 25 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 25 mg t'agomelatine.

Eccipjent b'effett maghruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 61.8 mg lactose (bhala monohydrate).

Ghal-lista shiha ta' eccipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pillola rettangolari orangjo fl-isfar, twila 9.5 mm, wiesgha 5.1 mm miksija b'rita bil-logo tal-kumpanija mnaqqax bil-blu fuq naħa minnhom.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Valdoxan huwa indikat għall-kura ta' episodji dipressivi magġuri f'adulti.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' 25 mg darba kuljum meħuda mill-ħalq qabel l-irqad.

Wara ġimagħtejn ta' kura, jekk is-sintomi ma jmorrux għall-aħjar, id-doża tista' tiżdied għal 50 mg darba kuljum, i.e. żewġ pilloli ta' 25 mg, meħudin flimkien qabel l-irqad.

Id-deċiżjoni li tiżdied id-doża trid tkun ibbilanċjata ma' riskju akbar ta' zieda fit-transaminases. Kwalunkwe zieda fid-doża għal 50 mg għandha ssir fuq bażi tal-benefiċċju/riskju għall-pazjent individwali u b'rispett strett tal-monitoraġġ tat-Testijiet tal-Funzjoni tal-Fwied).

Testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom isiru fil-pazjenti kollha qabel il-bidu tal-kura. Il-kura ma għandhiex tinbeda jekk it-transaminażi taqbeż 3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Matul il-kura, it-transaminażi għandha tiġi mmonitorjata perjodikament wara madwar tliet ġimgħat, sitt ġimgħat (tmiem tal-fażi akuta), tnax-il ġimgħa u erbgha u għoxrin ġimgħa (tmiem tal-fażi ta' manteniment) u wara dan meta klinikament indikat (ara wkoll sezzjoni 4.4). Il-kura għandha titwaqqaf jekk it-transaminażi taqbeż 3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Meta jiżdied id-dożaġġ, it-testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom isiru mill-ġdid bl-istess frekwenza bħal meta tkun inbdiet il-kura.

*Tul tal-kura*

Pazjenti bid-dipressjoni għandhom jiġu kkurati għal perjodu suffiċjenti ta' mhux inqas minn 6 xhur biex jiġi assigurat li huma ħielsa mis-sintomi.

*Il-qlib tat-terapija minn antidipressanti SSRI/SNRI għal agomelatine*

Il-pazjenti jistgħu jesperjenzaw sintomi ta' diskontinwazzjoni wara l-waqfien minn antidipressant SSRI/SNRI.

L-SmPC tal-SSRI/SNRI attwali għandu jiġi kkonsultat dwar kif persuna għandha tirtira mill-kura sabiex tevita milli dan issew. Agomelatine jista' jinbeda minnufih filwaqt li d-dożaġġ ta' SSRI/SNRI jitnaqqas bil-mod, il-mod (ara sezzjoni 5.1).

#### *Twaqqif tal-kura*

M'hemmx bżonn ta' tnaqqis gradwali tal-ammont tad-doża meta titwaqqaf il-kura.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Anzjani*

L-effikaċja u s-sigurtà ta' agomelatine (25 sa 50 mg/kuljum) ġew stabbiliti f'pazjenti anzjani bid-dipressjoni (< 75 sena). Ma ġie ddokumentat l-ebda effett f'pazjenti ≥ 75 sena. Għaldaqstant, agomelatine ma għandux jintuża minn pazjenti f'dan il-grupp ta' età (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). Ma hemm l-ebda hteġa ta' aġġustament fid-doża relatata mal-età (ara sezzjoni 5.2).

##### *Indeboliment tal-kliewi*

L-ebda modifikazzjoni rilevanti f'parametri farmakokinetiċi ta' agomelatine f'pazjenti b'disturbi fil-kliewi serji ma ġiet osservata. Madankollu, l-informazzjoni klinika disponibbli hija limitata dwar l-użu ta' agomelatine f'pazjenti b'dipressjoni li jbatu minn disturbi fil-kliewi serji jew moderati u b'episodji dipressivi maġġuri. Għalhekk, għandha tingħata attenzjoni meta agomelatine jiġi preskritt lil dawn il-pazjenti.

##### *Indeboliment tal-fwied*

Agomelatine huwa kontraindikata f'pazjenti b'disturbi fil-fwied (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

##### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' agomelatine fi tfal minn sentejn 'il fuq għall-kura ta' episodji maġġuri dipressivi ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli (ara sezzjoni 4.4). Ma hemm l-ebda użu rilevanti ta' agomelatine fi tfal mit-twelid sa sentejn għall-kura ta' episodji dipressivi maġġuri.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Valdoxan pilloli miksiġin b'rita jistgħu jittieħdu mal-ikel kif ukoll mhux mal-ikel.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Disturbi fil-fwied (i.e. ċirrozi jew marda attiva fil-fwied) jew transaminaži ta' aktar minn 3 X il-limitu ta' fuq tan-normal (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Użu flimkien ta' impedituri qawwija CYP1A2 (bħal fluvoxamine, ciprofloxacin) (ara sezzjoni 4.5).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied

Każijiet ta' korriment tal-fwied, inkluż indeboliment tal-fwied (b'mod eċċezzjonali ġew irrapportati xi każijiet b'riżultat fatali jew bi trapjant tal-fwied f'pazjenti b'fatturi ta' riskju tal-fwied), židiet tal-enżimi tal-fwied li jaqbzu 10 darbiet l-ogħla limitu tan-normal, ta' epatite u suffeġra ġew irrapportati f'pazjenti kkurati b'agomelatine fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Hafna minnhom sehew matul l-ewwel xhur tal-kura. It-tendenza tal-ħsara fil-fwied hija predominantament epatoċellulari b'żieda fit-transaminaži tas-serum li normalment tirritorna għal-livelli normali wara li jitwaqqaf agomelatine.

**Għandha tingħata attenzjoni meta tinbeda l-kura u għandha ssir sorveljanza mill-qrib tul il-perjodu tal-kura fil-pazjenti kollha, b'mod speċjali jekk ikun hemm preżenti fatturi ta' riskju ta' korriment tal-fwied jew prodotti mediċinali konkormittanti assoċjati ma' riskju ta' korriment tal-fwied.**

### Qabel il-bidu tal-kura

Il-kura b'Valdoxan għandha tinghata biss wara kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju u r-riskju f'pazjenti b'fatturi ta' riskju ta' korriment tal-fwied eż. :

- obeżità/piż eċċessiv/mard tal-fwied xaħmi mhux alkoħoliku, dijabete
- disturb fl-użu tal-alkoħol u/jew teħid sostanzjali ta' alkoħol

u f'pazjenti li jirċievu prodotti mediċinali konkromittanti assoċjati ma' riskju ta' korriment tal-fwied.

Għandhom isiru testijiet tal-funzjoni tal-fwied tal-linja bażi fil-pazjenti kollha u l-kura ma għandhiex tinbeda f'pazjenti b'valuri tal-linja bażi ta' ALT u/jew AST >3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal (ara sezzjoni 4.3).

Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta Valdoxan jinghata lil pazjenti bi transaminażi elevata ta' qabel il-kura (> il-limitu ta' fuq tal-meded normali u ≤3 darbiet il-limitu ta' fuq tal-medda normali).

#### • *Frekwenza tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied*

- qabel il-bidu tal-kura

- u mbagħad:

- wara madwar 3 ġimgħat,
- wara madwar 6 ġimgħat (tmim ta' fażi akuta),
- wara madwar 12 u 24 ġimgħa (tmim tal-fażi ta' manteniment)
- u minn hemm 'il quddiem, meta klinikament indikat.

- Meta jiżdied id-dożagġ, it-testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom isiru mill-ġdid bl-istess frekwenza bħal tal-bidu tal-kura

Kwalunkwe pazjent li jiżviluppa transaminażi miżjuda fis-serum għandu jkollu t-testijiet tal-funzjoni tal-fwied tiegħu jew tagħha ripetuti fi żmien 48 siegħa.

### Matul il-perjodu ta' kura

Il-kura b'Valdoxan għandha titwaqqaf minnufih jekk:

- il-pazjent jiżviluppa sintomi jew sinjali ta' korriment potenzjali tal-fwied (bħal awrina skura, ippurgar ikkukurit hafif, ġilda safra/ghajnejn sofor, uġiġh fin-naħa tal-lemin ta' fuq taż-żaqq, feġġa ġdida sostnuta u għejja mhux spjegata).
- iż-żieda fit-transaminażi fis-serum taqbeż 3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal.

Wara l-waqfien tal-kura b'Valdoxan, it-testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom jiġu ripetuti sakemm it-transaminażi fis-serum tiritorna għan-normal.

### Użu fil-popolazzjoni pedjatrika

Valdoxan mhux irrakkomandat għall-kura ta' dipressjoni f'pazjenti ta' taħt it-18-il sena minhabba li s-sigurtà u l-effikaċja ta' Valdoxan mhumiex stabbiliti f'dan il-grupp. Fi provi kliniċi fost tfal u adoloxxenti kkurati b'antidipressanti oħra, imġiba relatata mas-suwiċidju (attentati suwiċidali u hsibijiet ta' suwiċidju), u ostilità (l-aktar aggressjoni, imġiba konfrontali u rabja) kienu osservati iktar frekwenti meta mqabbla ma dawk li kienu kkurati bil-plaċebo (ara sezzjoni 4.2).

### Anzjani

Ma ġie ddokumentat l-ebda effett ta' agomelatine f'pazjenti ≥ 75 sena, għalhekk agomelatine ma għandux jintuża minn pazjenti f'dan il-grupp ta' età (ara wkoll sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

### Użu f'anzjani bid-dimenzja

Valdoxan m'għandux jintuża għall-kura ta' episodji dipressivi maġġuri f'pazjenti anzjani bid-dimenzja minhabba li s-sigurtà u l-effikaċja ta' Valdoxan ma ġewx stabbiliti f'dawn il-pazjenti.

### Disturb bipolari/manija/ipomanija

Valdoxan għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li għandhom storja ta' disturb bipolari, manija jew ipomanija u għandu jiġi mwaqqaf jekk il-pazjent jiżviluppa sintomi manijaċi (ara sezzjoni 4.8).

## Suwiċidju/Ħsibijiet suwiċidali

Id-dipressjoni hija assoċjata ma' żieda fir-riskju ta' ħsibijiet suwiċidali, ħsara fuq l-individwu nnifsu u suwiċidju (episodji relatati mas-suwiċidju). Dan ir-riskju jibqa' sakemm iseħħ tnaqqis tal-marda b' mod sostanzjali. Billi t-titjib fil-marda jista' ma jseħħx fl-ewwel ftit ġimgħat jew iżjed tal-kura, il-pazjenti għandhom jiġu osservati mill-viċin sakemm iseħħ titjib fil-marda. Generalment l-esperjenza klinika turi li r-riskju ta' suwiċidju jista' jiżjed fl-ewwel fażi tal-fejqa.

Hu magħruf, li pazjenti bi storja ta' episodji relatati mas-suwiċidju jew dawk li jesibixxu gradi sinifikanti ta' ħsieb suwiċidali qabel il-bidu tal-kura, ikunu f'riskju ikbar ta' ħsibijiet suwiċidali jew attentati suwiċidali u għandhom jiġu osservati b'kawtela waqt il-kura. Metaanalizi ta' provi kliniċi b' antidipressanti ikkontrollati bi placebo f'pazjenti adulti b' disturbi psikjatriċi juru żieda fir-riskju ta' mġiba suwiċidali b' antidipressanti meta mqabbla ma' placebo, f'pazjenti ta' taħt il-25 sena.

Superviżjoni mill-qrib tal-pazjenti u b' mod partikulari ta' dawk li qegħdin f'riskju kbir għandha tingħata waqt il-kura speċjalment fil-bidu tat-trattament u wara bidliet fid-doża. Pazjenti (u dawk li jieħdu ħsieb il-pazjenti) għandha tingħadlihom l-attenzjoni għall-bżonn ta' kontroll ta' żviluppi kliniċi li jaggravaw, imġiba jew ħsibijiet suwiċidali u tibdil mhux tas-soltu fl-imġiba u li jfittxu parir mediku immedjat jekk jidhru dawn is-sintomi.

### Użu flimkien ma' impedituri ta' CYP1A2 (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5)

Għandha tittiehed kawtela meta jiġi preskritt Valdoxan ma' impedituri moderati CYP1A2 (eż. propranolol, enoxacine) li jista' jirrizulta f'żieda ta' esponiment t'agomelatine.

### Intolleranza tal-lactose

Valdoxan fih il-lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, id-defiċjenza ta' lactase totali jew malassorbiment ta' glucose-galactose ma għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

### Livell ta' sodium

Valdoxan fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "mingħajr sodium".

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

### Interazzjonijiet li potenzjalment jaffettwaw agomelatine

Agomelatine jiġi metabolizzat l-iżjed biċ-ċitokromu P450 1A2 (CYP1A2) (90%) u b' CYP2C9/19 (10%). Prodotti mediċinali li għandhom interazzjoni ma' dawn l-isoenzimi jistgħu jnaqqsu jew iżidu il-bijodisponibilità t'agomelatine.

Fluvoxamine, impeditur ta' CYP1A2 qawwi u ta' CYP2C9 moderat jimpedixxi b' mod ċar il-metabolizmu t'agomelatine u jirrizulta għal żieda ta' 60 darba (livell 12-412) għall-effetti t'agomelatine.

Għalhekk, l-użu ta' Valdoxan ma' impedituri CYP1A2 (eż. fluvoxamine, ciprofloxacine) huwa kontraindikata.

Użu flimkien t'agomelatine ma' estrogeni (impedituri moderati CYP1A2) jirrizulta f' diversi drabi iżjed esponiment t'agomelatine. Filwaqt li ma kienx hemm ebda sinjal speċifiku ta' sigurtà fit-800 pazjent ikkurati bl-użu flimkien ma' estrogeni, kawtela għandha tingħata meta jiġi preskritt agomelatine ma' impedituri CYP1A2 moderati oħra (eż. propranolol, enoxacine) sakemm tinkiseb iktar esperjenza (ara sezzjoni 4.4). Rifampicin, induttur tat-tliet ċitokromi kollha involuti fil-metabolizmu ta' agomelatine jista' jnaqqas il-bijodisponibilità ta' agomelatine.

It-tipjip jinduċi CYP1A2 u ntweru li jnaqqas il-bijodisponibilità ta' agomelatine, b' mod speċjali f'dawk li jpejpu ħafna ( $\geq 15$ -il sigarett/kuljum) (ara sezzjoni 5.2).

### L-effett potenzjali t'agomelatine fuq prodotti mediċinali oħra

*In vivo*, agomelatine ma jinduċix isoenzimi CYP450. Agomelatine ma jimpedixxi la CYP1A2 *in vivo* lanqas CYP450 oħrajn *in vitro*. Għalhekk, agomelatine ma jimmodifikax l-effetti ta' prodotti mediċinali oħra metabolizzati b' CYP 450.

## Prodotti medicinali oħra

Ma nstabet l-ebda evidenza ta' interazzjoni farmakokinetika jew farmakodinamika ma' prodotti medicinali li jistgħu jiġu preskritti flimkien ma' Valdoxan fil-popolazzjoni mmirata fi provi kliniċi f'fażi 1: benzodiazepines, lithium, paroxetine, fluconazole u theophylline.

## L-alkoħol

Agomelatine mhux irrakkomandat mal-alkoħol.

## Kura elettrokonsulsiva (ECT)

M'hemmx esperjenza tal-użu konkorrenti ta' agomelatine ma' ECT. Studji fl-animali ma wrewx kwalitajiet prokonsulsivi (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, konsegwenzi kliniċi ta' kura bl-ECT li titwettaq flimkien mal-kura b'agomelatine, x'aktarx ma jseħħux.

## Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Tqala

Għall-agomelatine m'hemmx dejta jew hemm dejta limitata (inqas minn 300 riżultat ta' tqala) dwar l-użu fin-nisa tqal. Studji fl-animali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fejn tidhol it-tqala, żvilupp tal-embriju/fetu, ħlas jew żvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3). Bħala prekawzjoni hu preferribli li ma jintuzax Valdoxan waqt it-tqala.

### Treddigh

Mhux magħruf jekk agomelatine/metaboliti jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakodinamika/tossikoloġika fl-animali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' agomelatine/metaboliti fil-ħalib tas-sider (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Għandha tittieħed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'Valdoxan, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

### Fertilità

Studji fuq il-firien u l-fniek ma wrew ebda effett ta' agomelatine fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

## **4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni**

Agomelatine għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq jew thaddem magni.

Meta jiġi kkunsidrat li l-isturdament u l-ħedla huma reazzjonijiet avversi komuni, il-pazjenti għandhom joqogħdu attenti fuq il-ħila tagħhom biex isuqu jew ihaddmu magni.

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-effetti avversi kienu normalment f'it jew moderati u seħħew fl-ewwel ġimagħtejn tal-kura. L-iktar effetti avversi komuni kienu wġiħ ta' ras, dardir u sturdament.

Dawn l-effetti avversi kienu normalment jgħaddu malajr u ġeneralment ma wasslux biex titwaqqaf it-terapija.

Il-lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

It-tabella ta' hawn taht taghti r-reazzjonijiet avversi osservati minn provi kliniċi kkontrollati bi placebo u bis-sustanza attiva.

Ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzlin hawn taht u jsegwu din il-konvenzjoni: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari hafna ( $< 1/10,000$ ), mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). Il-frekwenzi ma gewx irregolati ghal placebo.

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Terminu Ppreferut
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Anzjetà
		Holm mhux normali*
	Mhux komuni	Hsibijiet jew imġiba suwiċidali (ara sezzjoni 4.4)
		Aġitazzjoni u sintomi relatati* (bhal irritabilità u irrekwitezza)
		Aggressjoni *
		Holm ikrah*
		Manija/ipomanija*
		Dawn is-sintomi jistgħu jkunu dovuti wkoll għall-marda bażi (ara sezzjoni 4.4). Stat ta' konfużjoni*
Rari	Allucinazzjonijiet *	
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna	Uġiġh ta' ras
	Komuni	Sturdament
		Ngħas
		Insomnija
	Mhux komuni	Emigranja
		Parasteżija
		Sindrome ta' sieq irrikwieta
	Rari	Akatizja*
Disturbi fl-għajnejn	Mhux komuni	Vista mċajpra
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Mhux komuni	Tinnite*
Disturbi gastro-intestinali	Komuni	Dardir
		Dijarea
		Stitikezza
		Uġiġh addominali
		Rimettar*
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Żidiet fl-ALT u/jew fl-AST (fi provi kliniċi, dehru židiet $>3$ darbiet mill-ogħla limitu tal-firxa normali għal ALT u/jew AST f' 1.2 % tal-pazjenti fuq agomelatine 25 mg kuljum u f' 2.6 % fuq agomelatine 50 mg kuljum kontra 0.5 % fuq placebo)
		Mhux komuni
	Rari	Epatite
		Żieda fl-alkaline phosphatase* ( $>3$ darbiet mill-ogħla limitu tal-firxa normali)
		Indeboliment tal-fwied*(1)
		Suffejra*

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Terminu Ppreferut
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Mhux komuni	Iperidroži
		Ekżema
		Prurite*
		Urtikarja*
	Rari	Raxx eritematiku Edema fil-wieċ u angjoedema*
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni	Ugħigh fid-dahar
	Mhux komuni	Mijaġġija*
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	Rari	Żamma tal-awrina*
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni	Gheja
Investigazzjonijiet	Komuni	Żieda fil-piż*
	Mhux komuni	Tnaqqis fil-piż*

\* Frekwenza stmata mill-provi kliniċi għar-reazzjonijiet avversi mikxufin minn rapport spontanju (1) B'mod eċċezzjonali ġew irrapportati xi każijiet b'riżultat fatali jew bi trapjant tal-fwied f'pazjenti b'fatturi ta' riskju tal-fwied.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

## 4.9 Doża eċċessiva

### Sintomi

L-esperjenza hija limitata b'doża eċċessiva t'agomelatine. Esperjenza b'agomelatine f'doži eċċessivi indikat li ġew irrapportati epigastralġija, ngħas, għeja, aġitazzjoni, ansjetà, tensjoni, sturdament, ċijanozi jew telqa. Persuna waħda li belgħet 2,450 mg agomelatine, irkuprat b'mod spontaneju mingħajr anormalitajiet kardjovaskulari u bijoloġiċi.

### L-immaniġġjar

Ma hemmx antidoti speċifiċi magħrufa għall-agomelatine. L-immaniġġjar ta' doża eċċessiva jrid jikkonsisti f'kura ta' sintomi kliniċi u osservazzjoni ta' rutina. Segwazzjoni medika f'ambjent speċjalizzat hija rrakkomandata.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Psikoanalettiċi, antidipressanti oħra, kodiċi ATC: N06A X22

### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Agomelatine huwa agonist melatonergiku (riċetturi MT<sub>1</sub> u MT<sub>2</sub>) u antagonist 5-HT<sub>2C</sub>. Studji fuq it-twaħħil jindikaw li agomelatine m'għandu l-ebda effett fuq kemm il-monoamine jaqbad mar-riċetturi u ma għandux affinita għar-riċetturi  $\alpha$ ,  $\beta$  adrenergic, histaminergic, cholinergic, dopaminergic u benzodiazepine.



Agomelatine jirrisinkronizza r-ritmu ċirkadjan f' mudelli t'annimali li għandhom ir-ritmu ċirkadjan imharbat. Agomelatine jżid il-ħruġ tan-noradrenaline u tad-dopamine b' mod speċifiku fil-parti ta' quddiem tal-moħħ u ma għandux influwenza fuq il-livelli extracellulari ta' serotonin.

### Effetti farmakodinamiċi

Agomelatine wera xebh ta' effett antidipressiv f' mudelli t'annimali b' dipressjoni (test nuqqas ta' heġġa mgħallma, test disperazzjoni, stress mhux qawwi kroniku) flimkien ukoll f' mudelli b' ritmu ċirkadjan disinkronizzat u f' mudelli relatati ma' stress u anzjetà.

Fil-bnedmin agomelatine għandu proprjetajiet pożittivi fil-faži li jinbidel minn hin għall-ieħor; jinduci faži avvanzata tal-irqad, tnaqqis fit-temperaturi, u bidu ta' melatonin.

### Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' agomelatine f' episodji dipressivi maġġuri ġew studjati fi programm kliniku li jinkludi 7900 pazjent ikkurati b' agomelatine.

Għaxar provi kkontrollati bi placebo saru biex jinvestigaw l-effikaċja f' perjodu qasir ta' żmien ta' agomelatine b' diżordni dipressiva maġġuri fl-adulti, b' doża fissa u/jew titrazzjoni 'il fuq tad-doża. Fl-ahħar tal-kura (tul 6 sa 8 ġimgħat), effikaċja sinifikanti t' agomelatine 25 u 50 mg intweriet fis-6 minn għaxar provi double-blind li saru f' perjodu ta' żmien qasir ikkontrollati bi placebo. Punt ta' tmiem primarju kien bidla fil-punteġġ HAMD-17 mil-linja bażi. Agomelatine falla milli juri xi differenza mill-placebo f' żewġ provi fejn il-kontroll attiv, paroxetine jew fluoxetine wera sensitività mkejla.

Agomelatine ma tqabbilx direttament ma' paroxetine and fluoxetine minħabba li dawn il-komparaturi ġew miżjuda sabiex tkun żgurata s-sensittività mkejla tal-provi. F'żewġ provi ohra, ma kienx possibbli li tilhaq konkluzjonijiet minħabba li l-kontrolli attivi, paroxetine jew fluoxetine fallew milli juru differenza mill-placebo. Madankollu, f' dawn l-istudji, ma kienx permess li tiżdied id-doża tal-bidu ta' jew agomelatine, jew paroxetine jew fluoxetine anki jekk ir-rispons ma kienx wieħed adgwat.

L-effikaċja kienet ukoll osservata f' pazjenti li kellhom dipressjoni iktar severa (baseline HAM-D  $\geq$  25) fi provi kollha pożittivi kkontrollati bi placebo.

Il-livell tar-rispons b' agomelatine kien statistikament sinifikanti oġhla meta mqabbel ma' placebo.

Superjorità (2 provi) jew nuqqas ta' inferjorità (4 provi) intwerew f' sitta minn seba' provi tal-effikaċja f' popolazzjonijiet eteroġeniċi ta' pazjenti adulti b' dipressjoni meta mqabbla ma' SSRI/SNRI (sertraline, escitalopram, fluoxetine, venlafaxine jew duloxetine). L-effett anti-dipressiv ġie vvalutat bil-punteġġ HAMD-17 jew bħala punt ta' tmiem primarju jew bħala punt ta' tmiem sekondarju.

Iż-żamma tal-effikaċja tal-antidipressant kienet osservata waqt prova biex tippreveni milli terġa' titfaċċa d-dipressjoni. Il-pazjenti li rrispondew għall-kura akuta ta' 8/10 ġimgħat b' agomelatine open-label 25-50 mg darba kuljum kienu randomizzati għal jew agomelatine 25-50 mg darba kuljum jew placebo għal 6 xhur ohra. Agomelatine 25-50 mg darba kuljum wera superjorità statistikament sinifikanti mqabbel ma' placebo ( $p=0.0001$ ) fuq l-ewwel kejl primarju li hareġ, il-prevenzjoni li d-dipressjoni terġa' sseħħ, kif imkejjel miż-żmien biex il-marda ma terġax titfaċċa. L-inċidenza li l-marda terġa' titfaċċa waqt is-6 xhur segwiti double-blind kienet 22% u 47% għal agomelatine u placebo, rispettivament.

Agomelatine ma jbidilx l-attenzjoni ta' matul l-jum u l-memorja f' voluntiera b' saħħithom. F' pazjenti bid-dipressjoni l-kura b' agomelatine 25 mg żiedet l-irqad mewġa bil-mod mingħajr ma mmodifikat l-ammont tal-irqad REM (Moviment mgħaġġel tal-ghajnejn) jew il-perjodu tal-REM moħbi. Agomelatine 25 mg ukoll wassal għal avvanz fiż-żmien għall-bidu tal-irqad u fir-rata minima tat-taħbit tal-qalb. Mill-ewwel ġimgħa tal-kura, il-bidu tal-irqad u l-kwalità tal-irqad tjiebu b' mod sinifikanti mingħajr turija ta' nuqqas ta' heġġa matul il-jum kif ġew assessjati mill-pazjenti.

Fi prova komparattiva speċifika fuq disfunzjoni sesswali f' pazjenti li ma baqgħux ibatu bid-dipressjoni, kien hemm trend numerikali (mhux statistikament sinifikanti) lejn inqas disfunzjoni sesswali b' agomelatine minn b' venlafaxine għall-impulsi sesswali u orgaźmi mkejla b' punti miksuba fl-Iskala tal-Effetti Sesswali (SEAFX). Ġabra ta' provi analizzati permezz tal-Iskala Sesswali Arizona (ASEX) urew li agomelatine ma kienx assoċjat ma' disfunzjoni sesswali. F' voluntiera b' saħħithom agomelatine żamm il-funzjoni sesswali meta mqabbel ma' paroxetine.

Agomelatine kellu effett newtrali fuq ir-rata tal-qalb u l-pessjoni tad-demmi fi provi kliniċi.

Fi prova mfassla apposta biex tkejjel is-sintomi ta' diskontinwazzjoni permezz ta' Lista ta' Sinjali li johorġu mad-Diskontinwazzjoni (DESS) f'pazjenti li ma baqgħux ibatu bid-dipressjoni, agomelatine ma wassalx għal xi sindromu ta' diskontinwazzjoni wara li l-kura twaqqfet f'daqqa.

Agomelatine ma weriex xi abbuż potenzjali meta mkejjel fi studji fuq voluntiera b'saħħithom fuq skala analogu viżwali speċifika jew fid-49 lista tal-Inventarju taċ-Ċentru tar-Riċerka fuq id-Dipendenza (ARCI). Prova fuq 8 ġimgħat ikkontrollata bi placebo ta' agomelatine 25-50 mg/kuljum fuq pazjenti anzjani bid-dipressjoni ( $\geq 65$  sena, N = 222, li minnhom 151 kienu fuq agomelatine) uriet differenza statistikament sinifikanti ta' 2.67 punti fuq il-punteġġ totali ta' HAM-D, ir-riżultat primarju. Analizi tar-rata ta' rispons iffavorixxiet lill-agomelatine. Ma ġie osservat l-ebda titjib f'pazjenti anzjani ħafna ( $\geq 75$  sena, N = 69, li minnhom 48 kienu fuq agomelatine). It-tollerabilità ta' agomelatine f'pazjenti anzjani kienet komparabbli ma' dik li dehret f'adulti iżgħar.

Saret prova speċifika, ikkontrollata ta' 3 ġimgħat f'pazjenti li kienu qed isofru minn disturb dipressiv maġġuri u li ma sarx titjib suffiċjenti fihom b'paroxetine (SSRI) jew venlafaxine (SNRI). Meta l-kura nqelbet minn dawn l-antidipressanti għal agomelatine, irriżultaw sintomi ta' diskontinwazzjoni wara l-waqfien tal-kura b'SSRI jew SNRI, jew wara waqfien f'daqqa jew wara waqfien gradwali tal-kura preċedenti. Dawn is-sintomi ta' diskontinwazzjoni jistgħu jiġu mitfixkla ma' nuqqas ta' benefiċċju bikri ta' agomelatine.

Il-perċentwal ta' pazjenti b'għallinqas sintomu ta' diskontinwazzjoni wieħed, ġimgħa waħda wara l-waqfien tal-kura b'SSRI/SNRI, kien iktar baxx fil-grupp ta' tnaqqis bil-mod il-mod fit-tul (waqfien gradwali tal-SSRI/SNRI preċedenti fi żmien ġimagħtejn) milli fil-grupp ta' waqfien bil-mod il-mod fuq żmien qasir (waqfien gradwali tal-SSRI/SNRI preċedenti fi żmien ġimgħa) u fil-grupp ta' sostituzzjoni f'daqqa (waqfien f'daqqa): 56.1%, 62.6 % u 79.8% rispettivament.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b' agomelatine f'sett wieħed jew aktar li jagħmlu parti mis-sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' episodji maġġuri dipressivi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Assorbiment u biodisponibilità

Agomelatine jiġi assorbit malajr u tajjeb ( $\geq 80\%$ ) wara li jittiehed mill-halq. Bijodisponibilità assoluta hija baxxa ( $< 5\%$  tad-doża orali terapewtika) u l-varjabilità interindividwali hija sostanzjali. Il-bijodisponibilità tiżdied fin-nisa kkomparata mal-irġiel. Il-bijodisponibilità tiżdied bit-teħid ta' kontraċettivi orali u titnaqqas bit-tippip. L-ogħla konċentrazzjoni plażma tintlaħaq fi żmien siegħa sa saġħtejn.

Fil-livell tad-doża terapewtika l-esponiment sistemiku għall-agomelatine jiżdied proporzjonalment mad-doża. F'doži iktar għoljin, saturazzjoni tal-effett first-pass iseħħ.

L-ikel (ikla normali jew ikla b'ħafna xaħam) ma jimmodifikax il-bijodisponibilità jew ir-rata tal-assorbiment. Il-varjabilità tiżdied b'ikel b'ħafna xaħam.

### Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni fiss huwa ta' madwar 35 l u l-ammont li jehel mal-proteini tal-plażma huwa ta' 95% irrispettivament mill-konċentrazzjoni u mhuwiex modifikat biż-żmien u f'pazjenti b'disturbi fil-kliewi iżda l-frazzjoni libera tirdoppja f'pazjenti b'indeboliment fil-fwied.

### Bijotrasformazzjoni

Wara amministrazzjoni orali, agomelatine jiġi metabolizzat b'mod mgħaġġel l-iktar permezz ta' CYP1A2 epatiku; isoenzimi CYP2C9 u CYP2C19 huma wkoll involuti imma b'kontribuzzjoni baxxa.

Is-sustanzi maġġuri li joħorġu fil-metaboliżmu, agomelatine hydroxylated u demethylated, mhumiex attivi u jikkonjugaw mill-ewwel u jiġu eliminati mal-awrina.

### Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni hija malajr, il-half-life medja tal-plażma hija bejn siegħa u sagħtejn u t-tneħħija hija għolja (madwar 1100 ml/min) u essenzjalment permezz tal-metaboliżmu.

L-eskrezzjoni hija l-iktar fl-awrina (80%) u permezz ta' sustanzi tal-metaboliżmu, filwaqt li l-forma mhux mibdula miġbura fl-awrina hija negliġibbli.

Il-kinetika mhijjex immodifikata wara amministrazzjoni ripetuta.

### Indeboliment tal-kliewi

L-ebda modifikazzjoni relevanti tal-parametri farmakokinetiċi f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever ma giet osservata (n=8, doża waħda ta' 25 mg) imma għandha tingħata attenzjoni f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliewi sever jew moderat minhabba li l-informazzjoni klinika pprovduta hija limitata f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.2).

### Indeboliment tal-fwied

Fi studju speċifiku li involva pazjenti kirrotiċi b'indeboliment fil-fwied kroniku minuri (Child-Pugh tip A) u moderat (Child-Pugh Tip B), l-esponiment għall-agomelatine 25 mg żdied sostanzjalment (70 darba u 140 darba, rispettivament), ikkomparat ma' voluntiera mqabbla (fi żmien, piż u drawwa tat-tipjip) u li ma għandhomx insuffiċjenza tal-fwied (ara sezzjoni 4.2, 4.3 u 4.4).

### Anzjani

Fi studju farmakokinetiku fuq pazjenti anzjani ( $\geq 65$  sena), intwera li f'doża ta' 25 mg l-AUC medju u s-C<sub>max</sub> medju kienu madwar 4 darbiet u 13-il darba oġġla għall-pazjenti  $\geq 75$  sena meta mqabbla ma' pazjenti  $< 75$  sena. L-għadd totali ta' pazjenti li kienu qed jirċievu 50 mg kien baxx wisq biex jistgħu jinġibdu xi konklużjonijiet. Ma hemmx il-htieġa ta' adattament tad-doża f'pazjenti anzjani.

### Gruppi etniċi

M'hemmx informazzjoni fuq l-influenza ta' razza fuq il-farmakokinetika t' agomelatine.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Fil-ġrieden, firien u xadini kienu osservati effetti sedattivi wara amministrazzjoni unika jew ripetuta f'doži għoljin.

F'annimali li jgerrmu, induzzjoni qawwija ta' CYP2B u induzzjoni moderata ta' CYP1A u CYP3A dehru minn 125 mg/kg/kuljum waqt li fix-xadini, l-induzzjoni kienet ftit għal CYP2B u CYP3A bi 375 mg/kg/kuljum. Ma giet osservata l-ebda tossiċità fil-fwied f'annimali li jgerrmu u f'xadini waqt studji fuq it-tossiċità b'doži ripetuti.

Agomelatine jgħaddi fil-plaċenta u l-feti ta' firien tqal.

Studji riproduttivi fil-far u l-fenek ma wrew l-ebda effett t' agomelatine fuq il-fertilità, l-iżvilupp tal-embriju u l-fetu u l-iżvilupp ta' qabel u wara t-tqala.

Numru ta' kejl ġenotossiku li jintużaw is-soltu *in vitro* u *in vivo* ikkonkludew li agomelatine m'għandux potenzjal mutaġeniku u klastoġeniku.

Fi studji karċinogenetiċi agomelatine kkaġuna żieda fl-inkidenza ta' tumuri fil-fwied tal-far u tal-ġurdien b'doża ta' mill-inqas 110 iktar mid-doża terapewtika. Tumuri fil-fwied huma l-iktar relatati ma' induzzjoni ta' enzimu speċifikament f'annimali li jgerrmu. Il-frekwenza ta' fibroadenomas beninn tas-sider giet osservata fil-far u żdiedet b'esponimenti għoljin (60 darba iktar tal-esponiment tad-doża terapewtika) imma tibqa' fil-livell tal-kontrolli.

Studji tas-sigurtà farmakoloġika ma wrew l-ebda effett ta' agomelatine fuq hERG (Ether à-go-go Ġene Uman Relatat) kurrenti jew fuq l-azzjoni potenzjali taċ-ċelloli tal-kelb Purkinje. Agomelatine ma weriex karatteristiċi prokonvulżivi f' dozi intraperitoneal sa 128 mg/kg fil-ġrieden u fil-firien.

Ma kien osservat l-ebda effett ta' agomelatine fuq l-imġiba, il-funzjoni viżwali u riproduttiva ta' frieħ ta' animali. Kien hemm tnaqqis hafif mhux dipendenti fuq id-doża fil-piż tal-ġisem relatat mal-karatteristiċi farmakoloġiċi u xi effetti minuri fuq il-passaġġ riproduttiv tal-irġiel mingħajr ebda indeboliment fuq il-prestazzjonijiet riproduttivi.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Il-qalba tal-pillola

Lactose monohydrate  
Maize starch  
Povidone (K30)  
Sodium starch glycolate type A  
Stearic acid  
Magnesium stearate  
Silica, colloidal anhydrous

#### Kisja b'rita

Hypromellose  
Iron oxide isfar (E172)  
Glycerol  
Macrogol (6000)  
Magnesium stearate  
Titanium dioxide (E171)

Linka tal-istampar li fiha shellac, propylene glycol u indigo carmine aluminium lake (E132).

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Kaxxi tal-kartun ippakkjati f' folji tal-aluminju/PVC  
Il-pakketti tal-kalendarju fihom 14, 28, 56, 84 u 98 pilloli miksija b'rita.  
Il-pakketti tal-kalendarju ta' 100 pillola miksija b'rita huma disponibbli għall-użu tal-isptar.  
Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Franza

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Frar 2009  
Data tal-aħħar tiġdid:

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

XX/SSSS

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

## **Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq għandu jaqbel fuq il-format u l-kontenut tal-gwida għall-preskrizzjoni għat-tobba mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti qabel it-tnedija fl-Istat Membru.

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq għandu jiżgura li fit-tnedija u wara t-tnedija, it-tobba kollha li huma mistennija li jagħtu Valdoxan b'riċetta jiġu pprovduti bil-materjal edukattiv aġġornat li jkun fih dawn li ġejjin:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott;
- Il-gwida għall-preskrizzjoni għat-tobba, inkluż skema ta' monitoraġġ tal-fwied.

Il-gwida għall-preskrizzjoni għat-tobba għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Il-htieġa li l-pazjenti jiġu informati dwar ir-riskju potenzjali ta' żidiet fit-transaminases, ir-riskju ta' korriment tal-fwied u interazzjonijiet ma' inibituri qawwijin tas-CYP1A2 (eż. fluvoxamine, ciprofloxacina);
- Il-htieġa li jitwettqu testijiet tal-funzjoni tal-fwied fil-pazjenti kollha qabel il-bidu tal-kura u perjodikament minn hemm 'il quddiem madwar it-tielet, is-sitt (tmiem tal-fażi akuta), it-tnax u l-erbgħa u għoxrin ġimgħa (tmiem tal-fażi ta' manteniment), u minn hemm 'il quddiem meta jkun klinikament indikat;
- Il-htieġa li jitwettqu testijiet tal-funzjoni tal-fwied bl-istess frekwenza bħal meta tkun inbdiet il-kura meta jiżdied id-dożaġġ;
- Gwida fil-każ ta' sintomi kliniċi ta' disfunzjoni tal-fwied;
- Gwida fil-każ ta' anormalità tat-test tal-funzjoni tal-fwied;
- Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta tingħata terapija lill-pazjenti bi transaminases għoljin qabel il-kura ( $> 1$ -ogħla limitu tal-meded normali u  $\leq 3$  darbiet l-ogħla limitu tal-medda normali);
- Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta tingħata terapija (b'riċetta ta' tabib) għall-pazjenti b'fatturi ta' riskju ta' korriment tal-fwied eż. obeżità/piż eċċessiv/marda tal-fwied xaħmi mhux alkoħoliku, dijabete, disturb fl-użu tal-alkoħol u/jew teħid sostanzjali ta' alkoħol jew prodotti mediċinali fl-istess hin assoċjati ma' riskju ta' korriment tal-fwied;
- Kontraindikazzjoni f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (i.e. ċirrozi jew marda tal-fwied attiva);
- Kontraindikazzjoni f'pazjenti bi transaminażi li taqbeż 3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal;
- Kontraindikazzjoni f'pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu inibituri qawwijin ta' CYP1A2 fl-istess hin.

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq għandu jaqbel fuq il-format u l-kontenut tal-fuljett tal-pazjent mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali fl-Istat Membru.

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq għandu jiżgura li t-tobba kollha li huma mistennija li jagħtu jew li jużaw Valdoxan, jiġu pprovduti b'fuljetti għall-pazjent biex jitqassmu lill-pazjenti tagħhom li t-tabib ikun tahom din il-mediċina.

Il-Fuljett għall-Pazjent għandu jkun fih il-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Informazzjoni dwar ir-riskju ta' reazzjonijiet epatiċi u sinjali kliniċi ta' problemi tal-fwied
- Gwida dwar l-iskema ta' monitoraġġ epatiku
- Tfakkira għal appuntamenti tat-testijiet tad-demem.



**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**IL-KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Valdoxan 25 mg pilloli miksija b'rita  
agomelatine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 25 mg ta' agomelatine

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fiha l-lactose  
Ara l-fuljett ghal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14-il pillola miksija b'rita  
28 pillola miksija b'rita  
56 pillola miksija b'rita  
84 pillola miksija b'rita  
98 pillola miksija b'rita  
100 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Franza

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[EU/1/08/499/002] 14-il pillola miksija b'rita  
[EU/1/08/499/003] 28 pillola miksija b'rita  
[EU/1/08/499/005] 56 pillola miksija b'rita  
[EU/1/08/499/006] 84 pillola miksija b'rita  
[EU/1/08/499/007] 98 pillola miksija b'rita  
[EU/1/08/499/008] 100 pillola miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Valdoxan 25 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Valdoxan 25 mg pilloli  
agomelatine

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Les Laboratoires Servier

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

T  
TL  
E  
H  
G  
S  
H

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Valdoxan 25 mg pilloli miksija b'rita agomelatine

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Valdoxan u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Valdoxan
3. Kif għandek tiehu Valdoxan
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Valdoxan
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Valdoxan u għalxiex jintuża

Valdoxan fih is-sustanza attiva agomelatine. Din t-appartjeni taħt il-grupp ta' mediċini li jissejġu antidipressanti. Int għejt mogħti Valdoxan biex tikkura d-dipressjoni tiegħek. Valdoxan jintuża fl-adulti.

Id-dipressjoni hija taħwid kontinwu tal-burdata li tinterferixxi mal-ħajja ta' kuljum. Is-sintomi tad-dipressjoni jvarjaw minn persuna għall-oħra, iżda ħafna drabi jinkludu dwejjaq kbar, sens ta' nuqqas ta' valur, telf tal-interess f'attivitajiet favoriti, disturbji fl-irqad, sens li thossok sejjer lura, sens ta' anzjetà, bdil fil-piż.

Il-benefiċċji mistennija ta' Valdoxan għandhom inaqqsu u gradwalment ineħħu s-sintomi relatati mad-dipressjoni tiegħek.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Valdoxan

##### Tihux Valdoxan

- jekk inti allergiku għal agomelatine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6)
- **jekk il-fwied tiegħek ma jaħdimx kif support (indeboliment epatiku).** jekk qed tiehu fluvoxamine (medicina oħra li tintuża għall-kura tad-dipressjoni) jew ciprofloxacina (antibijotiku).

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Jista' jkun hemm xi raġunijiet għala Valdoxan ma jkunx jaqbel miegħek:

- Jekk qed tiehu mediċini magħrufin li jaffettwaw il-fwied. Staqsi lit-tabib tiegħek għal parir dwar liema medicina tagħmel dan.
- Jekk inti għandek piż eċċessiv, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir.
- Jekk inti dijabetiku/a, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir.
- Jekk ikollok livelli għoljin ta' enzimi tal-fwied qabel il-kura, it-tabib jiddeċiedi jekk Valdoxan jgħoddx għalik.
- Jekk int għandek disturb bipolari, esperjenzajt jew tiżviluppa sintomi manijaċi (perjodu t'eċċitament jew emozzjonijiet qawwija anormali) kellem lit-tabib tiegħek qabel tibda tiehu din il-medicina jew qabel ma tkompli tiehu din il-medicina (ara wkoll taħt '*Effetti sekondarji possibbli*' f'sezzjoni 4).

- Jekk qed tbatu mid-dimenzja, it-tabib tiegħek se jgħidli evalwazzjoni individwali biex jara huwiex sew li inti tiegħu Valdoxan.

Matul il-kura tiegħek b'Valdoxan:

*X'għandek taqgħmel biex tevita problemi fil-fwied serji potenzjali*

- It-tabib tiegħek għandu jkun iċċekkja li l-fwied tiegħek qiegħed jaħdem sew **qabel tibda l-kura**. Xi pazjenti jista' jkollhom żidiet fil-livelli tal-enzimi tal-fwied fid-demem waqt il-kura b'Valdoxan. Għalhekk għandhom isiru testijiet ta' follow-up fil-punti ta' żmien li ġejjin:

	qabel il-bidu jew żieda fid-doża	madwar 3 ġimgħat	madwar 6 ġimgħat	madwar 12 ġimgħat	madwar 24 ġimgħat
Testijiet tad-demem	✓	✓	✓	✓	✓

Abbażi tal-evalwazzjoni ta' dawn it-testijiet, it-tabib tiegħek jiddeciedi jekk inti għandekx tirċievi jew għandekx tkompli tuża Valdoxan (ara wkoll taħt "*Kif għandek tiegħu Valdoxan*" fis-sezzjoni 3).

*Oqgħod attent dwar sinjali u sintomi li l-fwied tiegħek jista' ma jkunx qed jaħdem sew*

**Jekk tosserva xi wieħed minn dawn is-sinjali u sintomi ta' problemi tal-fwied: l-awrina tkun skura b'mod mhux normali, ippurgar kulur hafif, ġilda safra/ghajnejn sofor, uġiħ fil-parti ta' fuq tal-lemin taż-żaqq, gheja mhux normali (b'mod speċjali assoċjata ma' sintomi oħrajn elenkati fuq), fittex parir urġenti mit-tabib tiegħek li jista' jagħtik il-parir li tiegħaf tiegħu Valdoxan.**

L-effett ta' Valdoxan ma ġiex iddokumentat f'pazjenti li għandhom 75 sena u iktar. Għalhekk Valdoxan ma għandux jintuża fuq dawn il-pazjenti.

*Ħsibijiet ta' suwiċidju u aggravar tad-dipressjoni tiegħek*

Jekk inti dipressat xi drabi jista' jkollok ħsibijiet li twegġa' jew toqtol lilek innifsek. Dawn jistgħu jżiedu meta għall-ewwel tibda l-antidipressanti, minħabba li dawn il-medicini jiehdu ż-żmien biex jaħdmu, normalment madwar ġimgħtejn iżda xi drabi iktar.

Hemm possibiltà li tibda taħseb hekk:

- jekk fil-passat kellek ħsibijiet li toqtol jew twegġa' lilek innifsek.
- jekk int adult żagħżuġ. Informazzjoni minn provi kliniċi wrew riskju ikbar ta' mġiba suwiċidali f'adulti żgħażaġh (taħt il-25 sena) b'kondizzjonijiet psikjatriċi li kienu kkurati b'antidipressant.

Jekk inti jkollok ħsibijiet li twegġa' jew toqtol lilek innifsek f'kull hin, sejjah lit-tabib tiegħek jew mur l-isptar mill-ewwel.

Tista' ssibha ta' għajjnuna li tgħid lil xi qarib jew haġib tal-qalb li inti dipressat u staqsihom biex jaqraw dan il-fuljett. Inti tista' tistaqsihom biex jgħidulek jekk jaħsbux li d-dipressjoni tiegħek hijiex tmur għall-agħar, jew jekk humiex imħassbin bil-bdil fl-imġiba tiegħek.

### **Tfal u adoloxxenti**

Valdoxan m'għandux jintuża fit-tfal u l-adoloxxenti (taħt il-18-il sena)

### **Medicini oħra u Valdoxan**

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiegħu, haġib dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi medicini oħra.

M'għandekx tiegħu Valdoxan flimkien ma' ċertu medicini (ara wkoll taħt '*Tiħux Valdoxan*' f' sezzjoni 2): fluvoxamine (medicina oħra uzata biex tikkura d-dipressjoni), ciprofloxacina (antibijotiku) jistgħu jbiddu d-doża mistennija ta' agomelatina fid-demem tiegħek.

Aghmel ċert/a li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tiegħu xi waħda minn dawn il-medicini: propranolol (beta-blocker uzat fil-kura tal-pessjoni għolja), enoxacina (antibijotiku)

Kun ċert li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tpejjep aktar minn 15-il sigarett/jum.

### **Valdoxan ma' alkoħol**

Mhuwiex irrakkomandat li tixrob l-alkoħol meta int qed tiġi kkurat b'Valdoxan.



### **Tqala u treddigh**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

It-treddigh għandu jitwaqqaf jekk int qed tieħu Valdoxan.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Int tista' tesperjenza sturdament jew ngħas li jistgħu jaffettwaw l-abilità li ssuq jew thaddem magni. Kun żgur/a li r-reazzjonijiet tiegħek ikunu normali qabel issuq jew thaddem magni.

### **Valdoxan fih lactose**

Jekk inti gejt mgħarraf mit-tabib tiegħek li inti għandek intolleranza għal xi zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

### **Valdoxan fih sodium**

Valdoxan fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "mingħajr sodium".

## **3. Kif għandek tieħu Valdoxan**

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża li s-soltu tingħata hija pillola kuljum (25 mg) qabel l-irqad. F'xi ċertu każijiet, it-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża ikbar (50 mg), żewġ pilloli meħudin flimkien qabel l-irqad.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Valdoxan huwa għall-użu orali. Inti għandek tibra' l-pillola ma' xarba ilma. Valdoxan jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajru.

### Kemm iddum il-kura

Valdoxan jibda jaħdem fuq is-sintomi tad-dipressjoni f'hafna min-nies bid-dipressjoni fi żmien ġimagħtejn minn meta tibda l-kura.

Id-dipressjoni tiegħek għandha tiġi kkurata għal perjodu suffiċjenti ta' mill-anqas 6 xhur biex jiġi żgurat li ma jkollokx sintomi.

It-tabib tiegħek jista' jibqa' jagħtik Valdoxan meta inti thossok aħjar biex jipprevjeni d-dipressjoni milli terġa' lura.

Jekk inti għandek il-problemi fil-kliewi, it-tabib tiegħek jagħmel evalwazzjoni individwali għas-sigurtà tiegħek meta tieħu Valdoxan.

### *Sorveljanza tal-funzjoni tal-fwied (ara wkoll sezzjoni 2):*

It-tabib tiegħek jagħmel numru ta' testijiet tal-laboratorju biex jiċċekkja li l-fwied qed jaħdem sew qabel tibda l-kura u mbagħad perjodikament waqt il-kura, ġeneralment wara 3 ġimgħat, 6 ġimgħat, 12-il ġimgħa u 24 ġimgħa.

Jekk it-tabib tiegħek iżid id-doża għal 50 mg, għandhom isiru testijiet tal-laboratorju f'din il-kura tal-bidu u mbagħad perjodikament matul il-kura, normalment wara 3 ġimgħat, 6 ġimgħat, 12-il ġimgħa u 24 ġimgħa.

Wara dan, it-testijiet jittieħdu jekk it-tabib isib li huwa neċessarju.

M'għandekx tuża Valdoxan jekk il-fwied mhux qed jaħdem sew.

### *Kif taqleb minn medicina antidepressanti (SSRI/SNRI) għal Valdoxan?*

Jekk it-tabib tiegħek jibdel il-medicina antidepressanti preċedenti tiegħek minn SSRI jew SNRI għal Valdoxan, huwa javżak fuq kif għandek twaqqaf il-medicina preċedenti tiegħek meta tibda Valdoxan.

Tista' tesperjenza sintomi ta' diskontinwazzjoni relatati mal-waqfien tal-medicina preċedenti tiegħek għal ftit ġimgħat, anki jekk id-doża tal-medicina antidepressanti preċedenti tiegħek titnaqqas gradwalment.

Is-sintomi ta' diskontinwazzjoni jinkludu: sturdament, tnevmim, disturbi fl-irqad, aġitazzjoni jew ansjetà, uġiġh ta' ras, thossok ma tiflahx u roġhda. Dawn l-effetti huma normalment h̄fief għal moderati u jgħibu spontanjamment fi ftit jiem.

Jekk Valdoxan jinbeda filwaqt li d-dożaġġ tal-medicina preċedenti jitnaqqas bil-mod il-mod, is-sintomi possibbli ta' diskontinwazzjoni ma għandhomx jiġu mitfixkla ma' nuqqas ta' effett bikri ta' Valdoxan. Għandek tiddiskuti mat-tabib tiegħek dwar l-aħjar mod kif twaqqaf il-medicina antidipressanti preċedenti tiegħek meta tibda Valdoxan.

### **Jekk tiehu Valdoxan aktar milli suppost**

Jekk inti hadt Valdoxan aktar milli suppost, jew jekk pereżempju tifel/tifla hadu l-medicina aċċidentalment, għarraf lit-tabib tiegħek mill-ewwel.

L-esperjenza ta' dozi eċċessivi b'Valdoxan hija limitata imma sintomi rrapportati jinkludu uġiġh fil-parti ta' fuq tal-istonku, ngħas, għeja, aġitazzjoni, ansjetà, tensjoni, sturdament, ċijanożi jew telqa.

### **Jekk tinsa tiehu Valdoxan**

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Il-kalendarju li jkun stampat fuq il-folji li jkun fihom il-pilloli għandu jgħinek meta hadt l-aħħar pillola ta' Valdoxan.

### **Jekk tieqaf tiehu Valdoxan**

M'għandekx twaqqaf il-medicina mingħajr il-parir tat-tabib anke jekk inti thossok aħjar.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il- medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Hafna mill-effetti sekondarji huma h̄fief jew moderati. Dawn normalment isehħu fl-ewwel ġimagħtejn tal-kura u huma normalment temporanji.

Dawn l-effetti sekondarji jinkludu:

- Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw lil aktar minn persuna waħda minn kull 10): uġiġh ta' ras
- 
- Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10): sturdament, ngħas (aptit torqod), diffikultà biex torqod (insomnia), thossok marid (dardir), dijarea, stitikezza, uġiġh addominali, uġiġh fid-dahar, għeja, anzjetà, holm mhux normali, zieda fil-livelli tal-enżimi tal-fwied fid-demem tiegħek, rimettar, zieda fil-piż.
- 
- Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100): emigranja, tniggiż fis-swaba' tal-idejn u s-saqajn (paraesthesia), vista mċajpra, sindrome ta' irrikwitezza tas-saqajn (disturb li huwa kkaratterizzat minn urġenza inkontrollabbli li ċċaqlaq saqajk), ċempil fil-widnejn, toġhroq hafna (iperidrozi), ekżema, prurite, urtikarja (horriqija), aġitazzjoni, irritabilità, irrekwitezza, imġiba aggressiva, holm ikrah, manija/ipomanija (ara wkoll taħt "Twissijiet u prekawzjonijiet" f' sezzjoni 2), h̄sibijiet u mġiba suwiċidali, konfużjoni, tnaqqis fil-piż, uġiġh fil-muskoli.
- Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1000): mard serju tal-ġilda (raxx eritematiku), edema fil-wiċċ (nefha) u anġjoedema (nefha tal-wiċċ, xofftejn, ilsien u/jew gerżuma li tista' tikkawża diffikultà fit-tehid tan-nifs jew biex tibla'), epatite, sfurija tal-ġilda jew tal-abjad tal-għajnejn (suffejra), indeboliment tal-fwied\*, allucinazzjonijiet, ma tkunx tista' toqgħod kwiet (minhabba nuqqas ta' mistrieħ fiziku u mentali), inabilità biex il-borża tal-awrina titbattal kompletament.

\* Ftīt kazijiet li jirriżultaw fi trapjant tal-fwied jew mewt ġew irrapportati.

## Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħzen Valdoxan

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja wara 'EXP'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għal protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Valdoxan

- Is-sustanza attiva hi agomelatine. Kull pillola miksiya b'rita fiha 25 mg t'agomelatine.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
  - lactose monohydrate, maize starch, povidone (K30), sodium starch glycolate type A, stearic acid, magnesium stearate, colloidal anhydrous silica, hypromellose, glycerol, macrogol (6000), iron oxide isfar (E172), titanium dioxide (E171).
  - linka stampata: shellac, propylene glycol, indigo carmine aluminium lake (E132)

### Kif jidher Valdoxan u l-kontenut tal-pakkett

Valdoxan 25 mg pilloli miksiya b'rita (pillola) huma rettangolari, oranġjo fl-isfar bil-logo tal-kumpanija



mnaqqax bil-blu fuq naħa minnhom.

Valdoxan 25 mg pilloli miksiya b'rita huma disponibbli f'folji b'kalendarju. Il-pakketti fihom 14, 28, 56, 84 jew 98 pilloli. Pakketti ta' 100 pillola miksiya b'rita huma disponibbli għall-użu tal-isptar biss.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għal skop kummerċjali.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Franza

### Manifattur

Les Laboratoires Servier Industrie

905, route de Saran

45520 Gidy

Franza

Servier (Ireland) Industries Ltd

Gorey road

Arklow – Co. Wicklow

L-Irlanda

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

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**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

**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

**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

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini:  
<http://www.ema.europa.eu>.