

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Valdoxan 25 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 25 mg agomelatin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 61,8 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Guloransj, avlang, 9,5 mm lang og 5,1 mm bred filmdrasjertablett.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Valdoxan er indisert til behandling av depressive episoder hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er 25 mg en gang daglig tatt oralt ved sengetid.

Hvis det ikke er symptombedring etter to ukers behandling, kan dosen økes til 50 mg en gang daglig, dvs. to 25 mg tabletter, tatt samtidig ved sengetid.

Vedtak om doseøkning må veies opp mot en høyere risiko for transaminaseøkning. Enhver doseøkning til 50 mg bør gjøres på en individuell nytte-/risikobasis, og med strenge hensyn til overvåking av leverfunksjonsprøver.

Leverfunksjonsprøver skal tas av alle pasienter før behandlingsstart. Behandling skal ikke startes dersom transaminaser overskrider 3 X øvre normalgrense (se pkt. 4.3 og 4.4).

Under behandling skal transaminaser overvåkes regelmessig etter ca. tre uker, seks uker (slutten av akutfase), etter ca. tolv og tjuefire uker (slutten av vedlikeholdsfase), og deretter når det er klinisk indisert (se også pkt. 4.4). Behandlingen skal seponeres dersom transaminaser overskrider 3 X øvre normalgrense (se pkt. 4.3 og 4.4).

Når dosen økes, skal det tas leverfunksjonsprøver igjen, med samme frekvens som ved behandlingsstart.

Behandlingsvarighet

Pasienter med depresjon bør behandles tilstrekkelig lenge, minst 6 måneder, for å sikre at de er symptomfrie.

Behandlingsbytte fra SSRI/SNRI antidepressiva til agomelatin

Pasienter kan få seponeringssymptomer etter å ha sluttet med et SSRI/SNRI antidepressivum.

Preparatomtalen for det aktuelle SSRI/SNRI skal sjekkes med hensyn til hvordan behandlingen kan seponeres for å unngå dette. Agomelatin kan startes omgående mens dosen av et SSRI/SNRI nedtrappes (se pkt. 5.1).

Seponering av behandling

Dosenedtrapping er ikke nødvendig ved seponering av behandling.

Spesielle populasjoner

Eldre

Effekt og sikkerhet av agomelatin (25 til 50 mg/dag) har blitt fastslått hos eldre pasienter (< 75 år) med depresjon. Det er ikke dokumentert noen effekt hos pasienter ≥ 75 år. Agomelatin bør derfor ikke brukes av pasienter i denne aldersgruppen (se pkt. 4.4 og 5.1). Dosejustering er ikke nødvendig i forhold til alder (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen relevant endring av agomelatins farmakokinetiske parametre hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er observert. Det foreligger imidlertid kun begrensede kliniske data på bruk av agomelatin hos deprimerede pasienter med alvorlig eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør derfor utvises ved foreskrivning av agomelatin til disse pasientene.

Nedsatt leverfunksjon

Agomelatin er kontraindisert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Barn fra nyfødt til < 7 år

Det er ikke relevant å bruke agomelatin hos barn fra nyfødt til < 7 år for behandling av depressive episoder. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Barn og ungdom fra 7 år til 17 år

Sikkerhet og effekt av agomelatin hos barn og ungdom fra 7 år til 17 år for behandling av depressive episoder har ikke blitt fastslått. Data som for tiden er tilgjengelige er beskrevet i pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2, men det kan ikke gis noen doseringsanbefalinger.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Valdoxan filmdrasjerte tabletter kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Nedsatt leverfunksjon (dvs. cirrhose eller aktiv leversykdom) eller transaminaser over 3 X øvre normalgrense (se pkt. 4.2 og 4.4).

Samtidig bruk av sterke CYP1A2-hemmere (f.eks. fluvoksamin, ciprofloksacin) (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Monitorering av leverfunksjon

Tilfeller med leverskade, deriblant leversvikt (få tilfeller ble eksepsjonelt rapportert med dødelig utfall eller levertransplantasjon hos pasienter med hepatiske risikofaktorer), leverenzym-økninger på mer enn 10 ganger øvre normalgrense, hepatitt og gulsott har blitt rapportert hos pasienter behandlet med agomelatin etter markedsføringen (se pkt. 4.8). De fleste opptrådte i løpet av de første månedene med behandling. Leverskademønsteret er hovedsakelig hepatocellulært, med et økt serumtransaminasenivå som vanligvis går tilbake til det normale ved seponering av agomelatin.

Forsiktighet bør utvises før behandling startes, og tett oppfølging er påkrevd i hele behandlingsperioden hos alle pasienter, spesielt dersom det foreligger risikofaktorer for leverskade eller samtidig bruk av legemidler forbundet med risiko for leverskade.

Før behandlingsstart

Behandling med Valdoxan skal kun foreskrives etter grundig vurdering av nytte og risiko hos pasienter med risikofaktorer for leverskade, f.eks.:

- fedme/overvekt/ikke alkoholrelatert fettleversykdom, diabetes
- alkoholmisbruk og/eller betydelig alkoholinntak

og pasienter som samtidig får legemidler forbundet med risiko for leverskade.

Det skal tas leverfunksjonsprøver før behandlingsstart hos alle pasienter, og behandling skal ikke startes hos pasienter hvor verdiene av ALAT og/eller ASAT er $>3 \times$ øvre normalgrense (se pkt. 4.3). Forsiktighet bør utvises når Valdoxan gis til pasienter med høyere transaminaser før behandlingen ($>$ øvre normalgrense og ≤ 3 ganger øvre normalgrense).

- Frekvens av leverfunksjonsprøver

- før behandlingsstart

- og deretter:

- etter ca. 3 uker
 - etter ca. 6 uker (slutten av akutfase)
 - etter ca. 12 og 24 uker (slutten av vedlikeholdsfasen)
 - og deretter når det er klinisk indisert.

- når dosen økes, skal det igjen tas leverfunksjonsprøver med samme frekvens som ved behandlingsstart.

Hos alle pasienter som får serumtransaminaseøkning, skal leverfunksjonsprøvene gjentas etter 48 timer.

I behandlingsperioden

Behandling med Valdoxan skal seponeres øyeblikkelig dersom:

- pasienten utvikler symptomer eller tegn på potensiell leverskade (som mørk urin, lys avføring, gul hud/øyne, smerter øverst i høyre side av magen, langvarig ny forekomst av utmattelse som ikke kan forklares).
- serumtransaminaseøkningen overskrider $3 \times$ øvre normalgrense.

Etter seponering av behandling med Valdoxan skal leverfunksjonsprøver gjentas til serumtransaminasene normaliseres.

Pediatrisk populasjon

Valdoxan er ikke anbefalt ved behandling av depresjon hos pasienter under 18 år da sikkerhet og effekt av agomelatin ikke er fastslått. Selvmordsrelatert atferd (selvmordsforsøk og selvmordstanker) og fiendtlighet (hovedsakelig aggresjon, opposisjonell atferd og sinne) er sett oftere i kliniske studier hos barn og ungdom som ble behandlet med andre antidepressiva sammenlignet med de som ble behandlet med placebo.

For agomelatin var det rapportert for få selvmordshendelser til å lage en meningsfull sammenligning mellom agomelatin og placebo. Sammenstilte data fra kliniske studier av agomelatin 25 mg har vist høyere forekomst av selvmordshendelser hos ungdom (3,1 %) sammenlignet med hos voksne (1,2 %), se avsnittet Selvmord/selvmordstanker nedenfor og pkt. 4.8.

I sammenstilte data fra kliniske studier ble leverrelaterte bivirkninger oftere rapportert hos ungdom (6,3 %) sammenlignet med voksne (1,7 %).

Det er begrenset med data om langsiktig sikkerhet. Dette inkluderer langsiktig erfaring på vekst, utvikling under puberteten (se pkt. 5.1) og kognitiv funksjon.

Eldre

Effekt av agomelatin er ikke dokumentert hos pasienter ≥ 75 år, agomelatin bør derfor ikke brukes av pasienter i denne aldersgruppen (se også pkt. 4.2 og 5.1).

Bruk hos eldre med demens

Valdoxan bør ikke brukes ved behandling av depressive episoder hos eldre pasienter med demens da sikkerhet og effekt av Valdoxan ikke er fastslått hos disse pasientene.

Bipolar sykdom/mani/hypomani

Valdoxan bør brukes med forsiktighet hos pasienter med bipolar sykdom, mani eller hypomani i anamnesen og bør seponeres hvis pasienten får maniske symptomer (se pkt. 4.8).

Selv mord/selv mordstanker

Depresjon er assosiert med en økt risiko for selvmordstanker, selvskading og selvmord (selvmordsrelaterte hendelser). Denne risikoen vedvarer til det oppnås signifikant bedring. Da bedring ikke alltid oppstår i løpet av de første ukene av behandlingen, bør pasienter overvåkes nøye inntil slik bedring inntreffer. Generell klinisk erfaring viser at risikoen for selvmord kan øke i tidlig fase av bedringen.

Det er kjent at pasienter med selvmordsrelaterte hendelser i anamnesen, eller de som har betydelig grad av selvmordstanker før oppstart av behandlingen, har en større risiko for selvmordstanker eller selvmordsforsøk. Disse pasientene bør derfor følges nøye under behandlingen. En meta-analyse av placebokontrollerte kliniske studier på voksne pasienter med psykiatiske lidelser, viste en økt risiko for suicidal atferd ved behandling med antidepressiva sammenlignet med placebo for pasienter yngre enn 25 år.

Behandlingen av pasienter, særlig de med høy risiko, bør ledsages av nøye oppfølging, spesielt tidlig i behandlingen og ved doseendringer. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å være oppmerksomme på klinisk forverring, selvmordsrelatert atferd eller selvmordstanker, samt uvanlige endringer i oppførsel, og til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom disse symptomene oppstår.

Kombinasjon med CYP1A2-hemmere (se pkt. 4.3 og 4.5)

Forsiktighet bør utvises ved foreskrivning av Valdoxan sammen med moderate CYP1A2-hemmere (f.eks. propranolol, enoksacin) som kan medføre økt eksponering for agomelatin.

Laktoseintoleranse

Valdoxan inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natriumnivå

Valdoxan inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Mulige interaksjoner som påvirker agomelatin

Agomelatin metaboliseres hovedsakelig av cytokrom P450 1A2 (CYP1A2) (90 %) og av CYP2C9/19 (10 %). Legemidler som interagerer med disse isoenzymene kan redusere eller øke agomelatins biotilgjengelighet.

Fluvoksamin, en sterk CYP1A2- og moderat CYP2C9-hemmer, gir uttalt hemming av agomelatins metabolisme, noe som medfører en 60 (variasjon fra 12 til 412) gangers økning i agomelatineksponeringen.

Samtidig bruk av Valdoxan og sterke CYP1A2-hemmere (f.eks. fluvoksamin, ciprofloksacin) er derfor kontraindisert.

Kombinasjon av agomelatin og østrogener (moderate CYP1A2-hemmere) resulterer i flere gangers økt eksponering for agomelatin. Selv om det ikke forekom spesifikke sikkerhetssignaler hos 800 pasienter som ble behandlet med agomelatin i kombinasjon med østrogener, bør det utvises forsiktighet ved foreskrivning av agomelatin sammen med andre moderate CYP1A2-hemmere (f.eks. propranolol, enoksacin) til det foreligger mer erfaring (se pkt. 4.4).

Rifampicin, en induktor av alle tre cytokromer involvert i agomelatins metabolisme, kan redusere agomelatins biotilgjengelighet.

Røyking induserer CYP1A2 og har vist seg å redusere agomelatins biotilgjengelighet, særlig hos storryktere (≥ 15 sigaretter/dag) (se pkt. 5.2).

Agomelatins mulige påvirkning av andre legemidler

Agomelatin induserer ikke CYP450-isoenzymer *in vivo* og hemmer ikke CYP1A2 *in vivo* eller andre CYP450-isoenzymer *in vitro*. Agomelatin vil derfor ikke endre eksponering av andre legemidler som metaboliseres via CYP450.

Andre legemidler

I kliniske fase I-studier ble det ikke funnet holdepunkter for farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner med legemidler som kunne bli foreskrevet sammen med Valdoxan hos målgruppen: benzodiazepiner, litium, paroksetin, flukonazol og teofyllin.

Alkohol

Kombinasjon av agomelatin og alkohol anbefales ikke.

Elektrosjokkbehandling (ECT)

Det er ingen erfaring med samtidig bruk av agomelatin og ECT. Dyrestudier har ikke vist krampefremmende egenskaper (se pkt. 5.3). Kliniske følger av ECT foretatt samtidig med behandling med agomelatin anses derfor som usannsynlig.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av agomelatin hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Valdoxan under graviditet.

Amming

Det er ukjent om agomelatin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av agomelatin/metabolitter i melk (se punkt 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Valdoxan skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Reproduksjonsstudier i rotte og kanin viste ingen effekt av agomelatin på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Agomelatin har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Da svimmelhet og somnolens er vanlige bivirkninger, bør pasienter advares vedrørende sin evne til å kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene var vanligvis lette eller moderate og oppsto i løpet av de første to behandlingsukene. De vanligste bivirkningene var hodepine, kvalme og svimmelhet.

Disse bivirkningene var vanligvis forbigående og førte vanligvis ikke til seponering av behandlingen.

Liste over bivirkninger i tabellform

Tabellen nedenfor presenterer bivirkningene observert hos voksne i kliniske studier med placebokontroll eller aktiv kontroll.

Bivirkningene er presentert nedenfor etter følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Frekvensene er ikke korrigert for placebo.

Organklasser	Frekvens	Foretrukket term
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Angst
		Unormale drømmer*
	Mindre vanlige	Selv mordstanker eller atferd (se pkt. 4.4)
		Agitasjon og relaterte symptomer* (som irritabilitet og rastløshet)
		Aggresjon*
		Mareritt*
		Mani/hypomani*
		Disse symptomene kan også skyldes den underliggende sykdommen (se pkt. 4.4)
Nevrologiske sykdommer	Sjeldne	Forvirringstilstand*
		Hallusinasjoner*
	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Svimmelhet
		Somnolens
		Insomni
	Mindre vanlige	Migrene
		Parestesi
		RLS (restless legs syndrom)*
Øyesykdommer	Sjeldne	Akatisi*
	Mindre vanlige	Tåkesyn
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Tinnitus*
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme
		Diaré
		Forstoppelse
		Smerter i abdomen
		Oppkast*

Organklasser	Frekvens	Foretrukket term
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Forhøyet ALAT og/eller ASAT (i kliniske forsøk, økninger >3 ganger øvre normalgrense for ALAT og/eller ASAT ble sett hos 1,2 % av pasientene som fikk 25 mg agomelatin daglig og 2,6 % som fikk 50 mg agomelatin daglig vs. 0,5 % som fikk placebo)
	Mindre vanlige	Forhøyet gamma-glutamyltransferase* (GGT) (> 3 ganger øvre normalgrense)
	Sjeldne	Hepatitt
		Forhøyet alkalisk fosfatase* (> 3 ganger øvre normalgrense)
		Leversvikt*(1)
		Gulsott*
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Hyperhidrose
		Eksem
		Pruritus*
		Urtikaria*
	Sjeldne	Erytematøst utslett
		Ansiktsødem og angioødem*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Ryggsmerter
	Mindre vanlige	Myalgi*
Sykdommer i nyre og urinveier	Sjeldne	Urinretensjon*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Utmattelse
Undersøkelser	Vanlige	Vektøkning*
	Mindre vanlige	Vekttap*

*Frekvens er beregnet fra spontanrapportering av bivirkninger i kliniske forsøk.

(1) Få tilfeller ble eksepsjonelt rapportert med dødelig utfall eller levertransplantasjon hos pasienter med hepatiske risikofaktorer.

Pediatrisk populasjon

Totalt 80 barn fra 7 år til under 12 år og 319 ungdommer fra 12 år til 17 år med moderat til alvorlig depressiv lidelse ble behandlet med agomelatin i en dobbeltblind, aktiv (fluoksetin) og placebokontrollert studie.

Den generelle sikkerhetsprofilen til agomelatin 25 mg hos voksne i nøkkelstudien (dobbeltblind, kontrollert del) var lik den som observeres hos voksne, bortsett fra kvalme, som forekom ved høyere frekvens hos ungdom (13,3 %) enn hos voksne (6,3 %).

Sammenstilte data fra kliniske studier av agomelatin har vist at bivirkninger og alvorlige bivirkninger (alle kausaliteter) ble rapportert med høyere frekvens hos ungdom enn hos voksne (67,2 % kontra 60,4 % av pasientene som rapporterte minst én bivirkning, og 10,4 % kontra 3,5 % av pasientene som rapporterte minst én alvorlig bivirkning).

Leverrelaterte bivirkninger ble rapportert av 6,3 % av ungdom sammenlignet med voksne (1,7 %).

Selv mordshendelser (for eksempel suicidal adferd, selvmordstanker, selvmordsforsøk og selvskading) forekom ved høyere frekvens hos ungdom (3,1 %, 10 hendelser rapportert hos 6 pasienter) sammenlignet med hos voksne (1,2 %, 66 hendelser rapportert hos 65 pasienter) (se pkt. 4.4).

Det er begrenset med data om langsiktig sikkerhet for agomelatin 25 mg hos ungdom. Dette inkluderer langsiktig erfaring på vekst, utvikling under puberteten (se pkt. 5.1) og kognitiv funksjon.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Det er begrenset erfaring med overdosering av agomelatin. Erfaring med overdose av agomelatin har indikert at epigastralgi, somnolens, utmattelse, agitasjon, angst, anspenhet, svimmelhet, cyanose eller malaise har blitt rapportert.

En pasient som inntok 2450 mg agomelatin har kommet seg spontant uten kardiovaskulære og biologiske abnormaliteter.

Håndtering

Det er ingen kjent spesifikk antidot mot agomelatin. Håndtering av overdose bør bestå av behandling av kliniske symptomer og rutineovervåking. Medisinsk oppfølging i dertil egnede omgivelser anbefales.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoanaleptika, andre antidepressiva, ATC-kode: N06A X22

Virkningsmekanisme

Agomelatin er en melatoninerg agonist (MT₁- og MT₂-reseptorer) og en 5-HT_{2C}-antagonist. Bindingsstudier indikerer at agomelatin ikke påvirker monoaminopptak eller har affinitet til α -, β -adrenerge, histaminerger, kolinerger, dopaminerger eller benzodiazepinreseptorer. Agomelatin resynkroniserer døgnrytme i dyremodeller av døgnrytmebrudd. Agomelatin øker noradrenalin- og dopaminfrisetting spesifikt i frontal cortex hos dyr og påvirker ikke ekstracellulært serotonininnivå.

Farmakodynamiske effekter

Agomelatin har vist en antidepressiv-lignende effekt i dyremodeller av depresjon (kronisk mildt stress samt tester for tillært hjelpeløshet og for håpløshet) samt i modeller med desynkronisering av døgnrytme og i modeller relatert til stress og angst.

Hos mennesker har agomelatin positive faseforandringsegenskaper; det induserer en fasefremskynding av søvn, kroppstemperaturfall og melatoninfrigjøring.

Klinisk effekt og sikkerhet hos voksne

Agomelatins effekt og sikkerhet ved depressive episoder er undersøkt i et klinisk program der 7900 pasienter ble behandlet med agomelatin.

Ti placebokontrollerte utprøvningsstudier er gjennomført for å undersøke agomelatins korttidseffekt ved depressiv lidelse hos voksne, med fast dose og/eller doseopptitrering. Ved behandlingsslutt (over 6 eller 8 uker) ble det vist signifikant effekt av agomelatin 25-50 mg i seks av de ti dobbeltblinde, placebokontrollerte korttidsutprøvningsstudier. Det primære endepunktet viste endring i vurderingen av HAMD-17 depresjonsskalaen fra grunnlinjen. Agomelatin viste ikke forskjell fra placebo i to utprøvningsstudier hvor den aktive kontrollen paroksetin eller fluoksetin viste testfølsomhet. Agomelatin ble ikke direkte sammenlignet med paroksetin og fluoksetin da disse komparatorer ble tilsatt for å sikre testfølsomhet av forsøkene. I to andre utprøvningsstudier var det ikke mulig å trekke noen konklusjoner da de aktive kontrollene, paroksetin eller fluoksetin, ikke viste forskjell fra placebo. Det var imidlertid

ikke tillatt å øke startdosen av enten agomelatine, paroksetin eller fluoksetin i disse studiene, selv om responsen ikke var tilstrekkelig.

Det ble også vist effekt hos mer alvorlig deprimerede pasienter (grunnlinje HAM-D ≥ 25) i alle positive placebokontrollerte utprøvnings.

Responsraten var statistisk signifikant høyere med agomelatin sammenliknet med placebo.

Overlegenhet (2 studier) eller ikke dårligere (4 studier) har vært vist i seks av syv effektstudier i heterogene populasjoner av deprimerede voksne pasienter kontra SSRI/SNRI (sertralin, escitalopram, fluoksetin, venlafaksin eller duloksetin). Den anti-depressive effekten ble vurdert med vurdering av HAMD-17 depresjonsskalaen enten som primært eller sekundært endepunkt.

Vedvarende antidepressiv effekt ble vist i en tilbakefallsforebyggende (relapse prevention) utprøving. Pasienter som responderte på 8/10 ukers akuttbehandling med agomelatin 25-50 mg en gang daglig i en åpen utprøving, ble randomisert til enten agomelatin 25-50 mg en gang daglig eller placebo i ytterligere 6 måneder. Agomelatin 25-50 mg en gang daglig var statistisk signifikant bedre enn placebo ($p = 0,0001$) på det primære endepunktet, forebygging av depressiv tilbakefall, målt som tid til tilbakefall. Insidensen av tilbakefall i den 6 måneders dobbeltblinde oppfølgingsperioden var 22 % og 47 % for henholdsvis agomelatin og placebo.

Agomelatin påvirker ikke årvåkenhet og hukommelse på dagtid hos friske forsøkspersoner. Hos deprimerede pasienter økte behandlingen med agomelatin 25 mg dyp søvn ("slow wave") uten å påvirke mengden av REM (Rapid Eye Movement)-søvn eller REM-latens. Agomelatin 25 mg induserte også en fremskynding av innsovning og av minimum puls. Etter pasientenes egne vurderinger ble tid for innsovning og søvnkvaliteten signifikant bedret uten klossethet/ustøhet på dagtid, fra første behandlingsuke.

I en spesifikk komparativ utprøving av seksuell dysfunksjon hos remitterte deprimerede pasienter, var det en numerisk trend (ikke statistisk signifikant) i retning av mindre seksuell dysfunksjon med agomelatin sammenliknet med venlafaksin, vurdert ved opphisselse og orgasme på "Sex Effects Scale" (SEAFX). En samlet analyse av utprøvinger som brukte "Arizona Sexual Experience Scale" (ASEX) viste at agomelatin ikke var forbundet med seksuell dysfunksjon. Hos friske forsøkspersoner bevarte agomelatin seksualfunksjonen sammenliknet med paroksetin.

Agomelatin hadde nøytral effekt på puls og blodtrykk i kliniske utprøvinger.

I en utprøving designet for å vurdere seponeringssymptomer ved bruk av sjekklisten "Discontinuation Emergent Signs and Symptoms" (DESS) hos pasienter med remittert depresjon, induserte ikke agomelatin seponeringssyndrom etter brått behandlingsavbrudd.

Agomelatin har ikke misbrukspotensial målt, i utprøvinger med friske forsøkspersoner, på en spesifikk visuell analog skala eller etter sjekklisten "Addiction Research Center Inventory (ARCI) 49". En placebokontrollert 8 ukers utprøving av agomelatin 25-50 mg/dag hos eldre deprimerede pasienter (≥ 65 år, $N=222$, derav 151 på agomelatin) viste en statistisk signifikant differanse på 2,67 poeng på HAM-D totaltallet, primærresultatet. Responstallanalyser favoriserte agomelatin. Det ble ikke sett noen forbedring hos svært eldre pasienter (≥ 75 år, $N=69$, derav 48 på agomelatin). Tolerabilitet overfor agomelatin hos eldre pasienter kunne sammenlignes med det man ser hos yngre voksne.

En spesifikk kontrollert, 3 ukers studie har blitt utført hos pasienter med alvorlig depressiv lidelse og utilstrekkelig bedring med paroksetin (et SSRI) eller venlafaksin (et SNRI). Ved behandlingsbytte fra disse antidepressiva til agomelatin, oppsto seponeringssymptomer etter opphør av behandling med SSRI eller SNRI, enten etter brå seponering eller gradvis seponering av tidligere behandling. Disse seponeringssymptomene kan forveksles med manglende tidlig effekt av agomelatin.

Prosentandelen av pasienter med minst ett seponeringssymptom én uke etter behandlingsstopp for SSRI/SNRI var lavere i gruppen med lang nedtrapping (gradvis seponering av tidligere SSRI/SNRI i løpet av 2 uker) enn i gruppen med kort nedtrapping (gradvis seponering av tidligere SSRI/SNRI i løpet av 1 uke) og gruppen med brått bytte (brå seponering): henholdsvis 56,1 %, 62,6 % og 79,8 %.

Pediatrisk populasjon

Effekt og sikkerhet av to doser (10 mg og 25 mg) agomelatin for behandling av moderate til alvorlige depressive episoder, hvis depresjon ikke responderer på psykologisk terapi alene, ble vurdert i en 12-ukers, randomisert, dobbeltblind og placebokontrollert studie med parallelle grupper (se pkt. 4.2). Fluoksetin (10 mg/dag med mulig justering til 20 mg/dag) ble tilføyd for å sikre analysesensitivitet.

Pasienter (N=400, hvorav 80 barn i alderen 7 år til under 12 år og 320 ungdommer i alderen 7 år til 17 år) med moderat til alvorlig depressiv lidelse i henhold til DSM IV, ble randomisert til å få agomelatin 10 mg (N=102, hvorav 81 var ungdom), agomelatin 25 mg (N=95, hvorav 76 var ungdom), placebo (N=103, hvorav 82 var ungdom) og fluoksetin (N=100, hvorav 81 var ungdom). Pasientene var ikke-responderer til psykososial terapi før inkludering. Under den dobbeltblinde perioden ble det gitt psykososial veiledning én gang per måned (uke 4, 8 og 12).

Det primære endepunktet var den justerte forskjellen mellom total råskår på Children's Depression Rating Scale – (CDRS-R) ved baselinje og i uke 12, ved bruk av en treveis ANCOVA. En råskår på ≥ 45 var en forutsetning for deltakelse. CDRS-R ble utført under utvelgelsesbesøket, ved inkludering (uke 0) og deretter ved hvert besøk (dvs. i dobbeltblindperioden: uke 1, uke 2, uke 4, uke 8 og uke 12). De viktigste sekundære endepunktene for effekt var total skår på Clinical Global Impression – Severity of Illness (CGI-S)- og Improvement (CGI-I)-skalaene og Adolescent Depression Rating Scale (ADRS).

Majoriteten av pasientene i den totale populasjonen var kvinner (62,5 %) med en medianalder på 14,0 år (område: 7–17). De fleste pasientene var i sin første depresjonsepisode (71,5 %). I henhold til kriteriene i DSM-IV-TR, var episoden diagnostisert som moderat for 61,8 % og alvorlig (uten psykotiske trekk) for 38,3 %. Gjennomsnittlig varighet for den pågående episoden var $143,4 \pm 153,2$ dager med en median på 96,0 dager (i området 29–1463 dager). Hva angår komorbiditeter hadde rundt 6 % av pasientene i den totale populasjonen generell angstlidelse, 7 % hadde sosial angstlidelse og 2 % separasjonsangstlidelse.

Resultatene for det primære endepunktets CDRS-R-råskår uttrykt som endring fra baselinje til siste post-baselinje verdi for den totale populasjonen, viste for agomelatin 25 mg sammenlignet med placebo, en differanse mellom gruppene på 4,22; 95 % CI [0,63; 7,82]. For delsettet med ungdom var den estimerte differansen mellom gruppene 5,22; (95 % CI [1,03; 9,40] for agomelatin 25 mg kontra placebo.

For de sekundære endepunktene, CGI-S- og CGI-I-skalaene, ble det ikke observert noen statistisk signifikante differanser mellom noen av armene. Gjennomsnittsdifferansen i ADRS-skår mellom gruppen som fikk agomelatin 25 mg og gruppen som fikk placebo, var 4,07; 95 % CI [0,68; 7,46].

Etter den 12-ukers dobbeltblinde perioden, kunne pasientene fortsette i en åpen, 21-måneders forlengelsesperiode ved en dose på agomelatin 10 eller 25 mg. Denne perioden ble imidlertid ikke utformet som en studie for forebygging av tilbakefall, og alle pasienter fikk fleksible doser med agomelatin. Det foreligger derfor begrenset med data om effekt og sikkerhet utover 12 uker.

Pubertetsstatus ble vurdert av Tanner-stadium. Selv om dataene er begrenset, indikerer de ikke at agomelatin har noen innvirkning på utvikling av Tanner-stadium.

For mer informasjon om sikkerhet, se pkt. 4.4 og 4.8.

Det finnes kun begrenset med data om sikkerhet og effekt i delgruppen med barn (aldersområde fra 7-11 år; totalt 80 pasienter) på grunn av et begrenset antall pasienter (se pkt. 4.2). Hos barn var endringen i gjennomsnittlig total CDRS-R-råskår ved slutten av den kortsiktige fasen, lavere i absolutt verdi i gruppen som fikk agomelatin 25 mg ($-17,1 \pm 13,3$) enn i gruppen som fikk placebo ($-19,0 \pm 18,3$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og biotilgjengelighet

Agomelatin absorberes raskt og i stor grad ($\geq 80\%$) etter oral administrasjon. Absolutt biotilgjengelighet er lav ($< 5\%$ ved terapeutisk oral dose), og interindividuell variabilitet er betydelig. Biotilgjengeligheten er høyere hos kvinner enn hos menn. Biotilgjengeligheten øker ved inntak av orale antikonseptiva og reduseres ved røyking. Maksimal plasmakonsentrasjon nås etter 1 til 2 timer.

I terapeutisk doseområde øker agomelatins systemiske eksponering proporsjonalt med dosen. Ved høyere doser oppstår metning av "first pass"-effekten.

Matinntak (standardmåltid eller fettrikt måltid) påvirker ikke biotilgjengelighet eller absorpsjonshastighet. Variabiliteten øker ved fettrik mat.

Distribusjon

Distribusjonsvolum ved "steady state" er ca 35 liter og plasmaproteinbindingen er 95 %, uavhengig av konsentrasjon, og påvirkes ikke av alder eller hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, men fri fraksjon doubles hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Biotransformasjon

Etter oral administrasjon metaboliseres agomelatin raskt, hovedsakelig via CYP1A2-isoenzymer i lever. CYP2C9- og CYP2C19-isoenzymer er også involvert, men i liten grad.

Hovedmetabolittene, hydroksylert og demetylert agomelatin, er ikke aktive og konjugeres raskt og elimineres via urin.

Eliminasjon

Eliminasjonen er rask, med gjennomsnittlig plasmahalveringstid på 1 til 2 timer og høy clearance (ca. 1100 ml/minutt), og den er hovedsakelig metabolsk.

Utskillelse er hovedsakelig (80 %) via urin i form av metabolitter, mens gjenfinning av uendret forbindelse i urin er ubetydelig.

Kinetikken påvirkes ikke ved gjentatt administrasjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen relevant endring av farmakokinetiske parametre hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er observert (n=8, enkeltdose på 25 mg), men det bør utvises forsiktighet hos pasienter med alvorlig eller moderat nedsatt nyrefunksjon, da det kun foreligger begrensede kliniske data for slike pasienter (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

I en spesifikk studie med cirrhotiske pasienter med kronisk lett (Child-Pugh type A) eller moderat (Child-Pugh type B) nedsatt leverfunksjon, var eksponering av agomelatin 25 mg betydelig økt (henholdsvis 70 ganger og 140 ganger), sammenlignet med matchede forsøkspersoner (alder, vekt og røykevaner) uten leversvikt (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Eldre

I en farmakokinetisk studie hos eldre pasienter (≥ 65 år) ble det vist at på en 25 mg dose var den gjennomsnittlige AUC og gjennomsnittlige C_{max} omtrent 4 ganger og 13 ganger høyere for pasienter ≥ 75 år sammenlignet med pasienter < 75 år gamle. Det totale antall pasienter som fikk 50 mg var for lavt til å trekke noen slutninger. Dosejustering er ikke påkrevd hos eldre pasienter.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til agomelatin ble undersøkt på 60 barn og 166 ungdommer som fikk daglige doser på mellom 1 og 25 mg. De fleste data er avledet fra målinger av spyttkonsentrasjon, og eksponering av agomelatin i plasma i den pediatriske populasjonen er i stor grad ikke beskrevet. Som hos voksne, er variabiliteten i agomelatin-PK mellom enkeltpersoner betydelig. De tilgjengelige pediatriske dataene tyder på en vesentlig overlapping med det observerte eksponeringsområdet hos voksne etter en dose på 25 mg agomelatin.

Etniske grupper

Det foreligger ingen data på effekt av rase på agomelatins farmakokinetikk.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Hos mus, rotter og aper er det sett sedative effekter etter enkel og gjentatt administrasjon av høye doser.

Hos gnagere er det sett uttalt induksjon av CYP2B og moderat induksjon av CYP1A og CYP3A fra 125 mg/kg/døgn, mens 375 mg/kg/døgn hos aper ga svak induksjon av CYP2B og CYP3A. Det er ikke sett levertoksisitet hos gnagere og aper ved toksisitetstester ved gjentatt dosering.

Agomelatin går over i placenta og fostre hos drektige rotter.

Studier av reproduksjonstoksisitet hos rotter og kaniner viste ingen effekt av agomelatin på fertilitet, embryo/fosterutvikling og pre- og postnatal utvikling.

En gruppe standard in vitro og in vivo gentoksisitetstester konkluderer med at agomelatin ikke har mutagent eller klastogent potensial.

I karsinogenitetsstudier induserte agomelatin økt insidens av leversvulster hos rotter og mus, ved en dose minst 110 ganger høyere enn terapeutisk dose. Leversvulster er sannsynligvis relatert til enzyminduksjon spesifikk for gnagere. Frekvens av benignt fibroadenom i mammae er sett hos rotter økte ved høy eksponering (60 ganger eksponeringen ved terapeutisk dose), men var i samme omfang som hos kontrolldyr.

Studier av sikkerhetsfarmakologi viste ingen effekt av agomelatin på hERG (human Ether à-go-go Related Gene)-strøm eller på aksjonspotensiale i Purkinjefibre fra hunder. Agomelatin viste ikke krampefremmende egenskaper ved i.p. doser inntil 128 mg/kg hos mus og rotter.

Det ble ikke sett noen effekt av agomelatin på atferdsmønster, syns- og reproduksjonsfunksjon hos unge dyr. Det var lette ikke-doseavhengige reduksjoner i kroppsvekt relatert til de farmakologiske egenskapene og noen mindre effekter på reproduksjonsveien i hanner uten noen nedsatt funksjon på reproduksjonsevnen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat

Maisstivelse

Povidon (K30)

Natriumstivelseglykolat type A

Stearinsyre

Magnesiumstearat

Silika, kolloidal vannfri

Filmdrasjering

Hypromellose
Gult jernoksid (E172)
Glyserol
Makrogol (6000)
Magnesiumstearat
Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/PVC blisterpakning pakket i pappesker.
Kalenderpakninger inneholdende 14, 28, 56, 84 og 98 tabletter, filmdrasjerte.
Kalenderpakninger med 100 tabletter, filmdrasjerte til sykehusbruk.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. februar 2009
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**Yttereske****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Valdoxan 25 mg tabletter, filmdrasjerte
agomelatin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 25 mg agomelatin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.
Se vedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14	tabletter, filmdrasjerte
28	tabletter, filmdrasjerte
56	tabletter, filmdrasjerte
84	tabletter, filmdrasjerte
98	tabletter, filmdrasjerte
100	tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/499/002	14 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/08/499/003	28 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/08/499/005	56 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/08/499/006	84 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/08/499/007	98 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/08/499/008	100 tabletter, filmdrasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Valdoxan 25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Valdoxan 25 mg tabletter
agomelatin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Les Laboratoires Servier

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Valdoxan 25 mg tabletter, filmdrasjerte agomelatin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Valdoxan er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Valdoxan
3. Hvordan du bruker Valdoxan
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Valdoxan
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Valdoxan er og hva det brukes mot

Valdoxan inneholder virkestoffet agomelatin. Det tilhører en legemiddelgruppe som kalles antidepressiva. Du har fått Valdoxan til behandling av din depresjon. Valdoxan brukes hos voksne.

Depresjon er en vedvarende humørforstyrrelse som påvirker hverdagslivet. Symptomer på depresjon varierer fra én person til en annen, men omfatter ofte dyp tristhet, følelse av å være verdiløs, tap av interesse for favorittaktiviteter, søvnforstyrrelser, følelse av at alt går tregere, angst, vektendringer. De forventede fordelene ved Valdoxan er å redusere, og etter hvert fjerne, symptomene knyttet til depresjonen din.

2. Hva du må vite før du bruker Valdoxan

Bruk ikke Valdoxan

- dersom du er allergisk overfor agomelatin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- **dersom leveren din ikke virker som den skal (nedsatt leverfunksjon).**
- dersom du bruker fluvoksamin (et annet legemiddel som brukes til behandling av depresjon) eller ciprofloksacin (et antibiotikum).

Advarsler og forsiktighetsregler

Det kan være årsaker til at Valdoxan ikke er egnet for deg:

- Hvis du bruker legemidler som er kjent for å påvirke leveren. Snakk med legen din om hvilke legemidler dette er.
- Snakk med legen din angående fedme eller overvekt.
- Snakk med legen din hvis du har diabetes (sukkersyke).
- Hvis du har økte nivåer av leverenzymen før behandlingen, vil legen din avgjøre om Valdoxan er det rette for deg.
- Snakk med legen din før du begynner å bruke dette legemidlet eller før du fortsetter med dette legemidlet hvis du har bipolar sykdom, har hatt eller får maniske symptomer (en periode med unormal oppstemthet og følelser (se også "*Mulige Bivirkninger*" i avsnitt 4)).
- Hvis du har demens vil legen din foreta en individuell vurdering av om det passer for deg å bruke Valdoxan.

Under behandlingen med Valdoxan:

Hva du skal gjøre for å unngå potensielt alvorlige leverproblemer:

- Legen din skal ha sjekket at leveren din virker som den skal **før behandlingsstart**. Enkelte pasienter kan få økte nivåer av leverenzymmer i blodet under behandling med Valdoxan. Det skal derfor tas oppfølgingsprøver på følgende tidspunkter:

	før start eller doseøkning	etter ca. 3 uker	etter ca. 6 uker	etter ca. 12 uker	etter ca. 24 uker
Blodprøver	✓	✓	✓	✓	✓

Ut fra en vurdering av disse prøvene bestemmer legen om du skal få eller fortsette å bruke Valdoxan (se også “Hvordan du bruker Valdoxan” i avsnitt 3).

Vær oppmerksom på tegn og symptomer på at leveren ikke virker som den skal

- **Hvis du observerer** noen av disse tegnene og symptomene på leverproblemer: **uvanlig mørk urin, lys avføring, gul hud/øyne, smerter øverst til høyre i magen, uvanlig tretthet (særlig i forbindelse med noen av symptomene oppført ovenfor), må du straks snakke med en lege som kanskje vil anbefale at du skal slutte med Valdoxan.**

Effekten av Valdoxan er ikke dokumentert hos pasienter på 75 år og over. Valdoxan bør derfor ikke brukes av disse pasientene.

Selv mordstanker og forverring av din depresjon

Dersom du er deprimert kan du noen ganger ha tanker om å skade deg selv eller begå selvmord. Disse tankene kan øke når du begynner å ta antidepressiva fordi det tar litt tid før denne medisinen begynner å virke. Vanligvis tar det ca. to uker, men noen ganger lengre tid før medisinen virker.

Det er mer sannsynlig at du tenker på denne måten dersom:

- du tidligere har hatt tanker om å begå selvmord eller skade deg selv.
- du er en ung voksen. Informasjon fra kliniske studier har vist en økt risiko for selvmordsrelatert oppførsel hos unge voksne (under 25 år) som led av psykiske sykdommer og som ble behandlet med antidepressiva.

Dersom du på noe tidspunkt har tanker om å skade deg selv eller begå selvmord, må du kontakte legen din eller et sykehus øyeblikkelig.

Det kan være nyttig for deg å fortelle en slektning eller en nær venn at du er deprimert og å be dem lese dette pakningsvedlegget. Du kan be dem fortelle deg det dersom de tror at din depresjon har blitt verre, eller om de er bekymret for endringer i oppførselen din.

Barn og ungdom

Valdoxan er ikke anbefalt hos barn under 7 år på grunn av manglende informasjon. Ingen data er tilgjengelige. Valdoxan skal ikke brukes hos barn og ungdom i alderen 7 til 17 år fordi sikkerhet og effekt er ikke fastslått.

Andre legemidler og Valdoxan

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du skal ikke bruke Valdoxan sammen med visse legemidler (se også under “*Bruk ikke Valdoxan*” i avsnitt 2): fluvoksamin (et annet legemiddel som brukes til behandling av depresjon), ciprofloksacin (et antibiotikum) kan modifisere den forventede agomelatindosen i blodet.

Sørg for å fortelle legen din dersom du tar noen av de følgende medisinene: propranolol (en betablokker som brukes i behandlingen av hypertensjon) og enoksacin (antibiotikum).

Informér legen din hvis du røyker mer enn 15 sigaretter/dag.

Inntak av Valdoxan sammen med alkohol

Det anbefales ikke å drikke alkohol mens du behandles med Valdoxan.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Amming bør avbrytes hvis du bruker Valdoxan.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan oppleve svimmelhet eller søvnighet som kan påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner. Vær sikker på at din reaksjonsevne er normal før du kjører bil eller bruker maskiner.

Valdoxan inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Valdoxan inneholder natrium

Valdoxan inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Valdoxan

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen av Valdoxan er en tablett (25 mg) ved sengetid. I enkelte tilfeller kan legen din foreskrive en høyere dose (50 mg), dvs. to tabletter som skal tas samtidig ved sengetid.

Bruksmåte

Valdoxan skal inntas via munnen. Du bør svelge tabletten med vann. Valdoxan kan tas med eller uten mat.

Behandlingsvarighet

Hos de fleste deprimerede begynner Valdoxan å virke på depresjonssymptomer innen to uker fra behandlingsstart.

Din depresjon bør behandles i en tilstrekkelig periode på minst 6 måneder for å sikre at du er fri for symptomer.

Legen din kan fortsette å gi deg Valdoxan når du føler deg bedre, for å hindre at depresjonen din kommer tilbake.

Hvis du har nyreproblemer vil legen din foreta en individuell vurdering av om det er trygt for deg å bruke Valdoxan.

Overvåking av leverfunksjonen (se også avsnitt 2):

Legen din vil ta laboratorieprøver for å sjekke at leveren din virker som den skal før behandlingsstart og deretter regelmessig under behandlingen, vanligvis etter 3 uker, 6 uker, 12 uker og 24 uker.

Hvis legen din øker dosen til 50 mg, vil det tas laboratorieprøver til å begynne med og deretter regelmessig under behandlingen, vanligvis etter 3 uker, 6 uker, 12 uker og 24 uker. Deretter vil det bli tatt prøver hvis legen finner det nødvendig.

Du skal ikke bruke Valdoxan hvis leveren din ikke virker som den skal.

Hvordan bytte fra et legemiddel mot depresjon (SSRI/SNRI) til Valdoxan?

Dersom legen din endrer ditt legemiddel mot depresjon fra et SSRI eller SNRI til Valdoxan, vil du få råd om hvordan du skal slutte med ditt forrige legemiddel når du starter med Valdoxan.

Du kan få abstinenssymptomer i noen få uker i forbindelse med at du slutter med ditt forrige legemiddel, selv om dosen av ditt forrige legemiddel mot depresjon reduseres gradvis.

Abstinenssymptomer omfatter: svimmelhet, nummenhet, søvnforstyrrelser, uro eller angst, hodepine, kvalme, oppkast og skjelving. Disse symptomene er vanligvis lette til moderate og forsvinner av seg selv i løpet av noen få dager.

Dersom behandling med Valdoxan startes mens dosen av det forrige legemidlet trappes ned, må mulige abstinenssymptomer ikke forveksles med manglende virkning av Valdoxan.

Diskuter med legen hvordan du best kan slutte med ditt forrige legemiddel mot depresjon når du starter med Valdoxan.

Dersom du tar for mye av Valdoxan

Kontakt lege omgående hvis du har fått i deg for mye legemiddel eller hvis barn har fått i seg legemiddel ved et uhell.

Det er begrenset erfaring med overdosering med Valdoxan, men rapporterte symptomer omfatter smerter i øvre del av magen, søvnighet, utmattelse, uro, angst, ansenhet, svimmelhet, cyanose eller uvelhet.

Dersom du har glemt å ta Valdoxan

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Bare fortsett med neste dose til vanlig tid.

Kalenderen som er trykket på blisterpakningen med tablettene skal hjelpe deg å huske når du sist tok en Valdoxantablett.

Dersom du avbryter behandling med Valdoxan

Du må ikke slutte å ta legemidlet uten å snakke med legen din, selv om du føler deg bedre.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De fleste bivirkningene er lette eller moderate. De oppstår vanligvis i løpet av de to første behandlingsukene og er vanligvis forbigående.

Bivirkninger:

- Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer): hodepine.
- Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer): svimmelhet, søvnighet, søvnvansker (søvnløshet), kvalme, diaré, forstoppelse, smerter i magen, rygg smerter, tretthet/utmattelse, angst, unormale drømmer, økte nivåer av leverenzymen i blodet, oppkast, vektøkning.
- Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer): migrene, stikking og nummenhet i fingre og tær (parestesi), tåkesyn, restless legs syndrom (en lidelse som er karakterisert ved en ukontrollerbar trang til å bevege beina), øresus, kraftig svetting, eksem, kløe, urtikaria (elveblest), uro, irritabilitet, rastløshet, aggressiv oppførsel, mareritt, mani/hypomani (se også under “Advarsler og forsiktighetsregler” i avsnitt 2), selvmordstanker eller -atferd, forvirring, vekttap, muskelsmerter.
- Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer): alvorlig hudreaksjon (erytematøst utslett), ansiktsødem (hevelse) og angioødem (hevelser i ansikt, lepper, tunge og/eller hals som kan forårsake vanskeligheter med å puste eller svelge), betennelse i leveren (hepatitt), gulfarge i huden eller det hvite i øynene (gulsott), leversvikt*, hallusinasjoner, manglende evne til å holde seg i ro (på grunn av fysisk og psykisk uro), problemer med å tømme urinblæren fullstendig ved vannlating.

*Noen få tilfeller som har resultert i levertransplantasjon eller død har blitt rapportert.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Valdoxan

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Valdoxan

- Virkestoff er agomelatin. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 25 mg agomelatin.
- Andre innholdsstoffer er: laktosemonohydrat, maisstivelse, povidon (K30), natriumstivelseglykolat type A, stearinsyre, magnesiumstearat, kolloidal vannfri silika, hypromellose, glyserol, makrogol (6000), gult jernoksid (E172) og titandioksid (E171).

Hvordan Valdoxan ser ut og innholdet i pakningen

Valdoxan 25 mg tabletter, filmdrasjerte (tablett) er avlange, guloransje.

Valdoxan 25 mg tabletter, filmdrasjerte er tilgjengelige i kalenderblisterpakninger. Pakninger med 14, 28, 56, 84 eller 98 tabletter. Pakninger med 100 filmdrasjerte tabletter er også tilgjengelige til sykehusbruk.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

Tilvirker

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

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

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Servier Nederland Farma B.V.
Tel: +31 (0)71 5246700

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Norge

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

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

Österreich

Servier Austria GmbH
Tel: +43 (1) 524 39 99

España

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

Polska

Servier Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 (0) 22 594 90 00

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Ireland

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

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

Sverige

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.