

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Valdoxan 25 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 25 mg agomelatin.

Hjälpämne med känd effekt

En filmdragerad tablett innehåller 61,8 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Orange-gul avlång, 9,5 mm lång, 5,1 mm bred filmdragerad tablett med en blå företagslogo tryckt på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Valdoxan är avsett för behandling av egentliga depressionsepisoder hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos är en 25 mg-tablett dagligen peroralt före sänggåendet.

Om ingen förbättring av symptomen skett efter två veckors behandling kan dosen ökas till 50 mg en gång dagligen, d.v.s. två 25 mg-tabletter tagna samtidigt före sänggåendet.

Beslut om dosökning skall avvägas mot en högre risk för förhöjning av transaminaser. Dosökning till 50 mg skall göras utifrån en nytta/risk-bedömning hos den enskilda patienten och med noggrann monitorering av leverfunktionen.

Leverfunktionstester skall utföras hos alla patienter före behandlingen påbörjas. Behandling skall inte påbörjas om transaminasnivåerna överstiger 3 gånger övre gränsen för normalvärdet (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Under behandlingen skall transaminasnivåerna övervakas periodvis efter cirka tre veckor, sex veckor (slutet på akutfasen), tolv veckor och tjugofyra veckor (slutet på underhållsfasen) och därefter när det är kliniskt indicerat (se även avsnitt 4.4). Behandlingen skall avbrytas om transaminasnivåerna överstiger 3 gånger övre gränsen för normalvärdet (se avsnitt 4.3 och 4.4).

När dosen ökas skall leverfunktionstester på nytt utföras med samma frekvens som när behandlingen påbörjades.

Behandlingslängd

Patienter med depression skall behandlas under en tillräckligt lång period, åtminstone 6 månader, för att säkerställa att de är fria från symptom.

Byte från antidepressiva läkemedel av SSRI/SNRI-typ till agomelatin

Patienterna kan uppleva utsättningsymtom efter utsättning av antidepressiva läkemedel av SSRI/SNRI-typ.

För instruktioner om hur behandlingen ska sättas ut för att undvika detta hänvisas till produktresumén för det aktuella SSRI/SNRI-läkemedlet. Agomelatin kan sättas in omedelbart medan dosen för SSRI/SNRI-läkemedlet trappas ned (se avsnitt 5.1).

Utsättning av behandling

Ingen nedtrappning av dosen är nödvändig vid utsättning av behandling.

Särskilda populationer

Äldre

Säkerhet och effekt för agomelatin (25–50 mg /dag) har fastställts hos äldre depressionspatienter (< 75 år). Ingen effekt har dokumenterats hos patienter ≥ 75 år. Agomelatin skall därför inte användas till patienter i denna åldersgrupp (se avsnitt 4.4 och 5.1). Ingen åldersrelaterad dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen relevant modifiering av agomelatins farmakokinetiska parametrar har observerats hos patienter med kraftig njurfunktionsnedsättning. Endast begränsade data finns dock tillgängliga från användning av agomelatin hos patienter med egentliga depressionsepisoder och kraftigt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Därför skall försiktighet iaktas vid förskrivning av agomelatin till dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Agomelatin är kontraindicerat till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för agomelatin för barn i åldern 2 år och äldre för behandling av egentliga depressionsepisoder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 4.4).

Det finns ingen relevant användning av agomelatin för barn från födseln till 2 år för behandling av egentliga depressionsepisoder.

Administreringssätt

För oral användning.

Valdoxan filmdragerade tabletter kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Nedsatt leverfunktion (d.v.s. cirros eller aktiv leversjukdom) eller förhöjning av transaminasnivåerna till mer än 3 gånger övre gränsen för normalvärdet (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Samtidig användning av en potent CYP1A2-hämmare (t.ex. fluvoxamin, ciprofloxacin) (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Övervakning av leverfunktion

Fall av leverskador, inklusive leversvikt (hos patienter med leverrelaterade riskfaktorer rapporterades ett fåtal exceptionella fall med fatal utgång eller levertransplantation), förhöjda leverenzymnivåer som är mer än 10 gånger högre än övre gränsen för normalvärdet, hepatit och gulsot har rapporterats hos patienter som behandlats med agomelatin efter marknadsintroduktion (se avsnitt 4.8). De flesta inträffade under de första behandlingsmånaderna. Leverskadorna är övervägande hepatocellulära och de förhöjda serumtransaminaserna återgår vanligtvis till normala nivåer vid utsättning av agomelatin.

Försiktighet skall iaktas före behandlingen påbörjas och noggrann övervakning skall ske under hela behandlingsperioden hos alla patienter, särskilt vid förekomst av riskfaktorer för leverskada eller vid samtidig behandling med läkemedel som är förknippade med risk för leverskada.

Före behandlingen påbörjas

Behandling med Valdoxan skall endast förskrivas efter noggrann bedömning av nytta och risk hos patienter med riskfaktorer för leverskada, t.ex.:

- obesitas/övervikt/icke-alkoholrelaterad fettlever, diabetes,
- alkoholberoende och/eller konsumtion av väsentliga alkoholmängder

och hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som är förknippade med risk för leverskada.

Leverfunktionstester skall utföras hos alla patienter före behandlingen påbörjas och behandling skall inte påbörjas hos patienter hos vilka utgångsvärdena för ALAT och/eller ASAT överstiger 3 gånger övre gränsen för normalvärdet (se avsnitt 4.3).

Försiktighet skall iaktas när Valdoxan ges till patienter med förhöjda transaminasnivåer före behandling ($>$ övre gränsen för normalvärdet och ≤ 3 gånger övre gränsen för normalvärdet).

- Frekvens för leverfunktionstester

- före behandlingen påbörjas

- och därefter:

- efter cirka 3 veckor
- efter cirka 6 veckor (slutet på akutfasen)
- efter cirka 12 och 24 veckor (slutet på underhållsfasen)
- och därefter när det är kliniskt indicerat.

- När dosen ökas skall leverfunktionstester på nytt utföras med samma frekvens som när behandlingen påbörjades.

Hos alla patienter som utvecklar förhöjda nivåer av serumtransaminaser skall leverfunktionen testas på nytt inom 48 timmar.

Under behandlingsperioden

Behandling med Valdoxan skall avbrytas omedelbart om:

- patienten utvecklar symtom eller tecken på potentiell leverskada (såsom mörk urin, ljus avföring, gul hud/gula ögon, smärta i den övre, högra delen av buken, kvarstående ny och oförklarlig trötthet).
- serumtransaminasnivåerna stiger till mer än 3 gånger övre gränsen för normalvärdet.

Efter utsättning av behandling med Valdoxan skall leverfunktionen testas på nytt tills serumtransaminasnivåerna normaliserats.

Användning till pediatrik population

Valdoxan rekommenderas inte för behandling av depressioner hos patienter under 18 år eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts i denna åldersgrupp. I kliniska studier bland barn och ungdomar behandlade med andra antidepressiva medel observerades oftare suicidrelaterade beteenden (suicidförsök och suicidtankar), och fientlighet (övervägande aggression, oppositionellt beteende och vrede) jämfört med dem som behandlades med placebo (se avsnitt 4.2).

Äldre

Ingen effekt av agomelatin har dokumenterats hos patienter ≥ 75 år och agomelatin bör därför inte användas till patienter i denna åldersgrupp (se även avsnitt 4.2 och 5.1).

Användning till äldre med demens

Valdoxan skall inte användas för behandling av egentliga depressionsepisoder hos äldre patienter med demens eftersom säkerhet och effekt av Valdoxan inte har fastställts hos dessa patienter.

Bipolär sjukdom/mani/hypomani

Valdoxan skall användas med försiktighet hos patienter som tidigare haft bipolär sjukdom, mani eller hypomani och skall utsättas om en patient utvecklar maniska symptom (se avsnitt 4.8).

Suicid/suicidtankar

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självsador och suicid. Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, eller uppträder ännu senare, bör patienten följas noggrant till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna. Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidalitet eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras noga under behandlingen. En meta-analys baserad på placebo-kontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år.

Patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel, och speciellt sådana som har en hög risk för suicidalt beteende, skall följas noga i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar. Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende/suicidtankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

Kombination med CYP1A2-hämmare (se avsnitt 4.3 och 4.5)

Försiktighet skall iakttas vid förskrivning av Valdoxan med måttliga CYP1A2-hämmare (t.ex. propranolol, enoxacin) vilka kan resultera i en ökad exponering av agomelatin.

Laktosintolerans

Valdoxan innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd av galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption bör inte använda detta läkemedel.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Potentiella interaktioner som påverkar agomelatin

Agomelatin metaboliseras huvudsakligen via P4501A2 (CYP1A2) (90 %) och via CYP2C9/19 (10 %). Läkemedel som interagerar med dessa isoenzymer kan öka eller minska biotillgängligheten av agomelatin.

Fluvoxamin, en potent CYP1A2- och måttlig CYP2C9-hämmare, hämmar märkbart metabolismen av agomelatin, vilket resulterar i en 60-faldig (område 12-412) ökning av agomelatinexponeringen. Samtidig administrering av Valdoxan och potenta CYP1A2-hämmare (t.ex. fluvoxamin och ciprofloxacin) är därför kontraindicerat.

Kombination av agomelatin med östrogener (måttliga CYP1A2-hämmare) resulterar i en flerfaldig ökad exponering av agomelatin. Trots avsaknad av specifik säkerhetssignal hos de 800 patienter som behandlades i kombination med östrogener, skall försiktighet iakttas vid förskrivning av agomelatin

med andra måttliga CYP1A2-hämmare (t.ex. propranolol, enoxacin) tills dess att mer erfarenhet erhållits (se avsnitt 4.4).

Rifampicin, en inducerare av alla de tre cytokromer som är involverade i metabolismen av agomelatin, kan minska biotillgängligheten av agomelatin.

Rökning inducerar CYP1A2 och har visat sig minska biotillgängligheten av agomelatin, särskilt hos storrökare (≥ 15 cigaretter/dag) (se avsnitt 5.2).

Potential för agomelatin att påverka andra läkemedel

Agomelatin inducerar inte CYP450 isoenzymer *in vivo*. Agomelatin hämmar varken CYP1A2 *in vivo* eller de andra CYP450 *in vitro*. Agomelatin förändrar därför inte exponeringen för läkemedel som metaboliseras via CYP450.

Andra läkemedel

I kliniska fas I studier fanns inga tecken på farmakokinetisk eller farmakodynamisk interaktion med de läkemedel som kunde förskrivas samtidigt med Valdoxan hos målgruppen: benzodiazepiner, litium, paroxetin, flukonazol och teofyllin.

Alkohol

Kombinationen av agomelatin och alkohol är inte lämplig.

Elektrokonvulsiv behandling (ECT)

Erfarenhet saknas från samtidig användning av agomelatin och ECT. Djurstudier har inte visat prokonvulsiva egenskaper (se avsnitt 5.3). Kliniska konsekvenser av ECT som utförs samtidigt med agomelatinbehandling anses därför osannolikt.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av agomelatin i gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Valdoxan under graviditet.

Amning

Det är okänt om agomelatin/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att agomelatin/metaboliter utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Valdoxan efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Reproduktionsstudier på råtta och kanin visade ingen effekt av agomelatin på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Agomelatin har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Eftersom yrsel och sömnhet är vanliga biverkningar skall patienterna varnas för effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningarna var vanligtvis milda till måttliga och uppträdde inom de första två veckorna av behandlingen. De vanligaste biverkningarna var huvudvärk, illamående och yrsel. Dessa biverkningar var vanligen övergående och resulterade generellt inte i upphörande av behandlingen.

Tabell över biverkningar

Tabellen nedan listar de biverkningar som upptäckts i placebokontrollerade och aktivt kontrollerade kliniska studier.

Biverkningar är listade nedan enligt följande indelning: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Frekvenserna har inte korrigerats för placebo.

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Psyksiska störningar	Vanliga	Ångest
		Onormala drömmar*
	Mindre vanliga	Suicidtankar och suicidalt beteende (se avsnitt 4.4)
		Agitation och relaterade symptom* (såsom irritabilitet och rastlöshet)
		Aggression*
		Mardrömmar*
		Mani/hypomani* Dessa symptom kan också bero på den underliggande sjukdomen (se avsnitt 4.4).
Förvirringstillstånd*		
Sällsynta	Hallucinationer*	
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel
		Sömnighet
		Sömnlöshet
	Mindre vanliga	Migrän
		Parestesi
Restless legs-syndrom*		
Sällsynta	Akatisi*	
Ögon	Mindre vanliga	Dimsyn
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Tinnitus*
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående
		Diarré
		Förstoppning
		Smärta i buken
		Kräkningar*

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Lever och gallvägar	Vanliga	Ökade ALAT och/eller ASAT (i kliniska studier observerades ökning som var > 3 gånger högre än den övre gränsen för normalvärdet i ALAT och/eller ASAT hos 1,2 % av de patienter som fick 25 mg agomelatin dagligen och 2,6 % av dem som fick 50 mg dagligen, jämfört med 0,5 % av dem som fick placebo)
	Mindre vanliga	Ökat gammaglutamyltransferas* (GGT) (> 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet)
	Sällsynta	Hepatit
		Ökat alkaliskt fosfatas* (> 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet)
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Ökad svettning
		Eksem
		Pruritus*
	Sällsynta	Urtikaria*
Erytematösa hudutslag		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Ryggvärk
	Mindre vanliga	Myalgi*
Njurar och urinvägar	Sällsynta	Urinretention*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet
Undersökningar	Vanliga	Viktökning*
	Mindre vanliga	Viktminskning*

*Frekvensen är beräknat från spontanrapportering av reaktioner i kliniska prövningar

(1) Hos patienter med leverrelaterade riskfaktorer rapporterades ett fåtal exceptionella fall med fatal utgång eller levertransplantation

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

Erfarenhet från överdosering av agomelatin är begränsad. Erfarenhet av agomelatin vid överdosering har antytt att, epigastralgi, somnolens, trötthet, agitation, oro, spänning, yrsel, cyanos och diffust obehag har rapporterats.

En person som förtärt 2450 mg agomelatin tillfrisknade spontant utan kardiovaskulära och biologiska avvikelser.

Behandling

Det finns ingen känd specifik antidot för agomelatin. Hantering av överdosering bör bestå av behandling av kliniska symtom och rutinövervakning. Medicinsk uppföljning med specialistkompetens rekommenderas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Psykoanaleptika, övriga antidepressiva medel, ATC-kod: N06AX22

Verkningsmekanism

Agomelatin är en melatonerg agonist (MT₁- och MT₂-receptorer) och 5-HT_{2C}-antagonist. Bindningsstudier visar att agomelatin inte har någon effekt på monoaminupptag och ingen affinitet för α -, β -adrenerga, histaminerga, kolinerga, dopaminerga eller benzodiazepin-receptorer. Agomelatin resynkroniserar dygnsrytmen i djurmodeller för rubbad dygnsrytm. Agomelatin ökar noradrenalin- och dopaminfrisättning specifikt i frontala cortex och har ingen påverkan på extracellulära nivåer av serotonin.

Farmakodynamisk effekt

Agomelatin har visat en antidepressivliknande effekt i djurmodeller för depression (inlärthjälploshetstest, hopploshetstest, kronisk mild stress) samt i modeller med desynkronisering av dygnsrytmen och i modeller relaterande till stress och ångest. Agomelatin har positiva egenskaper på fasskiftningar hos människa; det inducerar fasförbättring av sömn, nedgång i kroppstemperatur och melatoninpåslag.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet av agomelatin vid egentliga depressionsepisoder har studerats i ett kliniskt program med 7900 patienter behandlades med agomelatin. Tio placebokontrollerade studier har genomförts för att undersöka den kortsiktiga effekten av agomelatin vid egentlig depressionssjukdom hos vuxna med fast dos och/eller upptitrering. Vid behandlingens slut (efter 6 eller 8 veckor) visades signifikant effekt av 25-50 mg agomelatin i 6 av de tio dubbelblinda placebokontrollerade korttidsstudierna. Primär ändpunkt var förändring av HAMD-17-poäng från baslinjen. Agomelatin kunde inte skiljas från placebo i två studier där den aktiva kontrollen, paroxetin eller fluoxetin, var signifikant bättre än placebo. Agomelatin jämfördes inte direkt med paroxetin och fluoxetin eftersom dessa komparatorer lagts till för att säkerställa studiens analyskänslighet. I två andra studier kunde inga slutsatser dras p.g.a. att vare sig agomelatin eller de aktiva kontrollerna, paroxetin eller fluoxetin gick att skilja från placebo. I dessa studier var det emellertid inte tillåtet att öka startdosen av varken agomelatin, paroxetin eller fluoxetin även om svaret inte var tillräckligt.

Effekt kunde också observeras hos patienter med svårare depression (baslinje HAM-D \geq 25) i alla positiva placebokontrollerade studier.

Responsfrekvensen var statistiskt signifikant högre för agomelatin jämfört med placebo.

Överlägsenhet (2 studier) eller icke-underlägsenhet (4 studier) har visats i sex av sju effektstudier i heterogena populationer av deprimerade vuxna patienter jämfört med SSRI/SNRI (sertralin, escitalopram, fluoxetin, venlafaxin eller duloxetin). Den antidepressiva effekten utvärderades på HAMD-17-skalan antingen som primär eller sekundär ändpunkt.

Upprätthållande av den antidepressiva effekten visades i en återfallspreventionsstudie. Patienter som svarat på en 8/10-veckors akut öppen behandling med 25-50 mg agomelatin en gång dagligen randomiserades till antingen agomelatin 25-50 mg en gång dagligen eller placebo i ytterligare 6 månader. En statistiskt signifikant ($p=0,0001$) fördel för 25-50 mg agomelatin en gång dagligen jämfört med placebo visades i det primära effektmåttet, prevention av återfall i depression, mätt som tid till återfall. Incidensen för återfall under den 6 månader långa dubbelblinda uppföljningsperioden var 22 % för agomelatin och 47 % för placebo.

Agomelatin förändrar inte vakenhet under dagtid eller minnet hos friska frivilliga. Hos deprimerade patienter ökade ortosömnen vid behandling med 25 mg agomelatin utan modifiering av mängden REM-sömn (Rapid Eye Movement) eller REM-latensen. Agomelatin 25 mg inducerade också en förbättrad tid till insomning och lägsta hjärtfrekvens. Från första behandlingsveckan förbättrades

insomningstiden och sömnkvaliteten signifikant utan någon fumlighet dagtid enligt patienternas bedömning.

Hos remitterade depressiva patienter visade en specifik jämförande sexuell dysfunktionsstudie en numerisk trend (ej statistiskt signifikant) mot mindre framträdande sexuell dysfunktion för agomelatin än för venlafaxin, mätt som sexualdrift eller orgasmpoäng i en "Sex Effects" skala (SEAFX). Vid samlad analys av studier med användning av "Arizona Sexual Experience" skala (ASEX), visades att agomelatin inte är associerat med sexuell dysfunktion. Hos friska frivilliga bevarades sexuell funktion med agomelatin jämfört med paroxetin.

Agomelatin hade neutral effekt på hjärtfrekvens och blodtryck i kliniska studier.

I en studie designad för att utvärdera utsättningssymtom med checklistan "Discontinuation Emergent Signs and Symptoms" (DESS) hos patienter med remitterad depression, inducerade agomelatin inget utsättningssyndrom efter abrupt avbrott i behandlingen.

Agomelatin har ingen missbrukspotential i mätt i studier på friska frivilliga med en specifik visuell analog skala eller 49-punktschecklistan "Addiction Research Center Inventory" (ARCI).

En placebokontrollerad 8-veckors studie av agomelatin 25–50 mg/dag på äldre depressionspatienter (≥ 65 år, $n=222$, varav 151 fick agomelatin) visade en statistiskt signifikant skillnad på 2,67 poäng på HAM-D totalpoäng, den primära resultatmättet. Svansfrekvensanalys gynnade agomelatin. Ingen förbättring observerades hos mycket gamla patienter (≥ 75 år, $n=69$, varav 48 fick agomelatin). Toleransen av agomelatin hos äldre patienter var jämförbar med den som observerades hos yngre vuxna.

En specifik, kontrollerad 3-veckorsstudie har utförts på patienter med egentlig depressionssjukdom som inte uppnått tillräcklig förbättring med paroxetin (ett SSRI-läkemedel) eller venlafaxin (ett SNRI-läkemedel). Vid behandlingsbyte från dessa antidepressiva läkemedel till agomelatin uppstod utsättningssymtom efter att behandlingen med SSRI- eller SNRI-läkemedlet avbröts, både efter plötslig eller gradvis utsättning av den tidigare behandlingen. Dessa utsättningssymtom kan förväxlas med avsaknad av den tidiga nyttan av agomelatin.

Procentandelen patienter som uppvisade minst ett utsättningssymtom en vecka efter utsättning av SSRI/SNRI-behandlingen var lägre i gruppen med långsam nedtrappning av dosen (gradvis utsättning av tidigare SSRI/SNRI-behandling inom 2 veckor) än i gruppen med snabb nedtrappning av dosen (gradvis utsättning av tidigare SSRI/SNRI-behandling inom 1 vecka) och gruppen med plötsligt byte (plötslig utsättning): 56,1 %, 62,6 % respektive 79,8 %.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för agomelatin för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av egentliga depressionsepisoder (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och biotillgänglighet

Agomelatin absorberas snabbt och väl (≥ 80 %) efter en peroral administrering. Absolut biotillgänglighet är låg (< 5 % vid terapeutisk peroral dos) och den interindividuella variationen är betydande. Biotillgängligheten är högre hos kvinnor jämfört med män. Biotillgängligheten ökar vid intag av orala preventivmedel och minskar vid rökning. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 1 till 2 timmar.

Inom det terapeutiska dosområdet ökar den systemiska exponeringen för agomelatin proportionerligt med dosen. Vid högre doser uppträder en mättnad av första-passage-effekten. Intag av mat (standardmåltid eller fettrik måltid) modifierar inte biotillgängligheten eller absorptions hastigheten. Variabiliteten ökar med fettrik mat.

Distribution

Distributionsvolym vid steady state är ca 35 l och plasmaproteinbindningen är 95 % oberoende av koncentration och förändras inte av ålder eller hos patienter med nedsatt njurfunktion, men den fria fraktionen dubblas hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Metabolism

Efter en peroral administrering metaboliseras agomelatin snabbt huvudsakligen via lever-CYP1A2. Isoenzymerna CYP2C9 och CYP2C19 är också involverade med ett litet bidrag. Huvudmetaboliterna, hydroxylerad och demetylerad agomelatin, är inte aktiva och konjugeras snabbt och elimineras via urinen.

Eliminering

Elimineringen är snabb, med en genomsnittlig plasmahalveringstid på mellan 1 och 2 timmar. Clearance är hög (ca 1100 mL/min) och huvudsakligen metabolisk. Utsöndringen sker huvudsakligen (80 %) via urinen och i form av metaboliterna, medan återfinnande av oförändrad substans i urinen är försumbar. Kinetiken förändras inte efter upprepad administrering.

Nedsatt njurfunktion

Ingen relevant modifiering av farmakokinetiska parametrar hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion har observerats (n=8, engångsdos av 25 mg), men försiktighet skall iaktas för patienter med kraftigt eller måttligt nedsatt njurfunktion eftersom endast begränsade kliniska data finns tillgängliga för dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

I en specifik studie involverande cirrotiska patienter med kroniskt milt (Child-Pugh Type A) eller måttligt (Child-Pugh Type B) nedsatt leverfunktion ökade exponeringen av 25 mg agomelatin avsevärt (70 respektive 140 gånger) jämfört med matchade frivilliga (ålder, vikt och rökvanor) utan leverproblem (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Äldre

En farmakokinetisk studie av äldre patienter (≥ 65 år) visade att vid en dos på 25 mg var genomsnittligt AUC och genomsnittligt C_{max} cirka 4 gånger respektive 13 gånger högre för patienter ≥ 75 år jämfört med patienter < 75 år. Det totala antalet patienter som fick 50 mg var för låg för att dra några slutsatser. Ingen dosjustering krävs för äldre patienter.

Etniska grupper

Det finns inga data på inverkan av ras på agomelatins farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Sedativa effekter observerades hos mus, råttor och apa efter enkel och upprepad administrering av höga doser.

Hos gnagare sågs en markerad induktion av CYP2B och en måttlig induktion av CYP1A och CYP3A från 125 mg/kg/dag, medan induktionen var liten för CYP2B och CYP3A vid 375 mg/kg/dag hos apa. Ingen hepatotoxicitet observerades hos gnagare och apa i toxicitetsstudier med upprepad dosering. Agomelatin passerar över till placenta och fostret hos dräktigt råttor.

Reproduktionsstudier på råttor och kanin visade inga effekter av agomelatin på fertilitet, embryonal-/fosterutveckling, eller utveckling före och efter födsel.

En mängd *in vitro* och *in vivo* standardanalyser på gentoxicitet konkluderar frånvaro av mutagen eller klastogen potential för agomelatin.

I karcinogenicitetstudier inducerade agomelatin en ökad incidens av levertumörer hos råtta och mus vid doser minst 110 gånger högre än terapeutisk dos. Levertumörer är mest sannolikt relaterade till enzyminduktion specifik för gnagare. Frekvensen av benigna bröstfibroadenom observerade hos råtta ökade vid högre exponering (60 gånger exponeringen vid terapeutisk dos) men kvarstod inom samma intervall som hos kontrollerna.

Säkerhetsfarmakologiska studier av agomelatin har inte visat någon påverkan på hERG (human Ether à-go-go Related Gene) eller på Purkinjecellernas aktionspotential hos hund. Agomelatin har inte visat prokonvulsiva egenskaper vid ip-doser upp till 128 mg/kg hos mus och råtta.

Agomelatin observerades inte ha någon effekt på beteende, synförmåga eller fortplantningsförmåga hos unga djur. Det förekom små icke-dosberoende minskningar i kroppsvikt relaterade till de farmakologiska egenskaperna och några mindre effekter på manliga reproduktionsorgan utan påverkan på fortplantningsförmåga.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Povidon (K30)
Natriumstärkelseglykolat typ A
Stearinsyra
Magnesiumstearat
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Filmdragering

Hypromellos
Gul järnoxid (E172)
Glycerol
Makrogol (6000)
Magnesiumstearat
Titandioxid (E171)

Tryckfärgen innehåller shellack, propylenglykol och indigokarmin (E132).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/PVC-bliester förpackad i ytterkartong.
Kalenderförpackningarna innehåller 14, 28, 56, 84 och 98 filmdragerade tabletter.
Kalenderförpackningar med 100 filmdragerade tabletter för sjukhusbruk.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 februari 2009
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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, Spanien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

MAH skall komma överens med den nationella myndigheten om innehållet och formatet för förskrivarguiden innan lansering i medlemslandet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att vid lanseringen och efter lanseringen förse alla läkare som förväntas förskriva eller använda Valdoxan med utbildningsmaterial som innehåller följande:

- Produktresumé
- Förskrivarguide inklusive schema för monitorering av leverfunktionen.

Förskrivarguiden bör innehålla följande nyckelbudskap:

- Behovet av att informera patienterna om den potentiella risken för transaminasförhöjningar, risken för leverskada och interaktioner med potenta CYP 1A2-hämmare (t.ex. fluvoxamin, ciprofloxacin);
- Behovet av att genomföra leverfunktionstester hos alla patienter före behandlingen påbörjas och sedan periodvis efter cirka 3, 6 (slutet på akutfasen), 12 och 24 veckor (slutet på underhållsfasen) och därefter när det är kliniskt indicerat;
- Behovet av att utföra leverfunktionstester med samma frekvens som vid initiering av behandlingen hos alla patienter där dosen ökas;
- Vägledning vid kliniska symtom som tyder på leverdysfunktion;
- Vägledning vid onormala leverfunktionstester;
- Försiktighet skall iaktas när behandling ges till patienter som före behandlingen har förhöjda transaminaser ($>$ övre gränsen för normalvärden och ≤ 3 gånger den övre gränsen för normalvärden);
- Försiktighet skall iaktas när Valdoxan förskrivs till patienter med riskfaktorer för leverskada, t ex obesitas/övervikt/icke alkoholrelaterad fettlever, diabetes, alkoholberoende och/eller konsumtion av väsentliga alkoholmängder eller vid samtidigt behandling med läkemedel som förknippas med risk för leverskada;
- Kontraindikation hos patienter med nedsatt leverfunktion (d.v.s. cirros eller aktiv leversjukdom);
- Kontraindikation hos patienter med transaminasnivåer som överstiger 3 gånger övre gränsen för normalvärdet;
- Kontraindikation hos patienter som samtidigt erhåller en potent CYP1A2-hämmare.

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall komma överens om format och innehåll för patientbroschyren tillsammans med nationell behörig myndighet i medlemsstaten.

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall säkerställa att alla läkare som förväntas förskriva eller använda Valdoxan förses med patientbroschyren för utdelning till de patienter som förskrivs detta läkemedel.

Patientbroschyren bör innehålla följande nyckelbudskap:

- Information om risken för leverreaktioner och kliniska tecken på leverproblem
- En vägledning till schemat för monitorering av leverfunktionen
- En påminnelse om tidsbokning för blodprover.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Valdoxan 25 mg filmdragerade tabletter
agomelatin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 25 mg agomelatin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter
100 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Valdoxan 25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Valdoxan 25 mg tabletter
agomelatin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Les Laboratoires Servier

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tors
Fre
Lör
Sön

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Valdoxan 25 mg filmdragerade tabletter agomelatin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Valdoxan är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Valdoxan
3. Hur du tar Valdoxan
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Valdoxan ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Valdoxan är och vad det används för

Valdoxan innehåller den aktiva substansen agomelatin. Den tillhör en grupp av läkemedel som kallas antidepressiva läkemedel. Du har fått Valdoxan för att behandla din depression. Valdoxan används till vuxna.

Depression är en kvarstående störning av humöret som påverkar det dagliga livet. Symptomen på depression varierar från en person till en annan, men ofta omfattas djup nedstämdhet, känsla av värdelöshet, tappat intresse för favoritaktiviteter, sömnstörningar, känsla av långsamhet, ångestkänsla, viktförändring.

De förväntade fördelarna med Valdoxan är att minska och så småningom ta bort symtom som hänger ihop med din depression.

2. Vad du behöver veta innan du tar Valdoxan

Ta inte Valdoxan

- om du är allergisk mot agomelatin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- **om din lever inte fungerar ordentligt (nedsatt leverfunktion).**
- om du tar fluvoxamin (ett annat läkemedel för behandling av depression) eller ciprofloxacin (ett antibiotikum).

Varningar och försiktighet

Det kan finnas orsaker till att Valdoxan inte är lämplig för dig:

- Om du tar läkemedel som man vet påverkar levern. Fråga din läkare om råd vilka läkemedel det kan gälla.
- Om du har fetma eller är överviktig, fråga din läkare om råd.
- Om du har diabetes, fråga din läkare om råd.
- Om du har förhöjda nivåer av leverenzymmer före behandling kommer din läkare att avgöra om Valdoxan är en lämplig behandling för dig.
- Om du har bipolär sjukdom, har haft eller om du utvecklar maniska symtom (en period med onormal hög retbarhet och känslolöshet) tala med din läkare innan du tar det här läkemedlet eller innan du fortsätter med det här läkemedlet (se även ”Eventuella biverkningar” i avsnitt 4).

- Om du lider av demens kommer din läkare att göra en individuell bedömning om det är lämpligt för dig att ta Valdoxan.

Under behandling med Valdoxan:

För att undvika eventuella allvarliga leverproblem:

- Din läkare skall ha kontrollerat att din lever fungerar ordentligt **före behandlingen påbörjas**. Vissa patienter kan få förhöjda nivåer av leverenzymmer i deras blod vid behandling med Valdoxan. Uppföljningsprover skall därför tas vid följande tidpunkter:

	före start eller dosökning	efter ca 3 veckor	efter ca 6 veckor	efter ca 12 veckor	efter ca 24 veckor
Blodprover	✓	✓	✓	✓	✓

Baserat på utvärderingen av dessa tester kommer läkaren att bedöma om du ska börja använda eller fortsätta använda Valdoxan (se också *Hur du tar Valdoxan* i avsnitt 3).

Var uppmärksam på tecken och symtom på att levern inte fungerar ordentligt

- **Om du observerar** några av dessa tecken och symtom på leverproblem: **ovanligt mörk urin, ljus avföring, gul hud/gula ögon, smärta i övre, högra delen av buken, onormal trötthet (speciellt i samband med andra symtom som anges ovan), rådfråga omedelbart läkare som kan uppmana dig att sluta ta detta läkemedel.**

Effekten av Valdoxan har inte dokumenterats hos patienter i åldern 75 år och äldre. Valdoxan skall därför inte användas till dessa patienter.

Om du börjar må sämre och har tankar på att skada dig själv

Du som är deprimerad kan ibland ha tankar på att skada dig själv eller begå självmord. Dessa symtom kan förvärras när man börjar använda läkemedel mot depression, eftersom det tar tid innan läkemedel av den här typen har effekt, vanligtvis cirka 2 veckor, ibland längre tid.

Dessa tankar kan vara vanliga:

- om du tidigare har haft tankar på att skada dig själv eller begå självmord,
- om du är yngre än 25 år. Studier har visat att unga vuxna (yngre än 25 år) med psykisk sjukdom som behandlas med antidepressiva läkemedel har en ökad risk för självmordstankar och tankar på att skada sig själv.

Kontakta snarast läkare eller uppsök närmaste sjukhus om du har tankar på att skada dig själv eller begå självmord.

Det kan vara till hjälp att berätta för en släkting eller nära vän att du är deprimerad. Be dem gärna läsa igenom denna bipacksedel. Du kan också be dem att berätta för dig om de tycker att du verkar må sämre eller om de tycker att ditt beteende förändras.

Barn och ungdomar

Valdoxan ska inte användas till barn och ungdomar (under 18 år).

Andra läkemedel och Valdoxan

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Du ska inte ta Valdoxan samtidigt med vissa läkemedel (se även *”Ta inte Valdoxan”* i avsnitt 2): fluvoxamin (ett annat läkemedel som används för behandling av depression), ciprofloxacin (ett antibiotikum) kan ändra den förväntade dosen av agomelatin i ditt blod.

Tala om för läkare om du tar något av följande läkemedel: propranolol (en betablockerare som används för behandling av högt blodtryck), enoxacin (antibiotikum).

Tala om för läkare om du röker mer än 15 cigaretter per dag.

Valdoxan med alkohol

Intag av alkohol under behandling med Valdoxan rekommenderas inte.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Amning bör avbrytas om du tar Valdoxan.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan uppleva yrsel eller sömnhet, vilket kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Förvissa dig om att dina reaktioner är normala innan du kör eller använder maskiner.

Valdoxan innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Valdoxan innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Valdoxan

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos av Valdoxan är en tablett (25 mg) före sänggåendet. I vissa fall kan din läkare förskriva en högre dos (50 mg), d.v.s. två tabletter som tas tillsammans före sänggåendet.

Administreringsätt

Valdoxan är för oral användning. Tabletten ska sväljas med vatten. Valdoxan kan tas med eller utan mat.

Behandlingstid

Hos de flesta deprimerade personer börjar Valdoxan verka på depressionssymptom inom två veckor från behandlingens början.

Din depression bör behandlas under en tillräckligt lång period på minst 6 månader för att säkerställa att du är fri från symptom.

Din läkare kan fortsätta att ge dig Valdoxan även om du känner dig bättre för att förhindra att din depression kommer tillbaka.

Om du har problem med njurarna kommer din läkare att göra en individuell bedömning om det är säkert för dig att ta Valdoxan.

Övervakning av leverfunktionen (se även avsnitt 2):

Din läkare kommer att ta laboratorieprover för att kontrollera att din lever fungerar ordentligt innan behandlingen påbörjas och sedan periodvis under behandlingen, vanligtvis efter 3 veckor, 6 veckor, 12 veckor och 24 veckor.

Om din läkare ökar dosen till 50 mg, ska laborietester göras i början av denna behandling och sedan periodvis under behandlingen, vanligtvis efter 3 veckor, 6 veckor, 12 veckor och 24 veckor. Prover kommer sedan att tas om läkaren bedömer det nödvändigt.

Du ska inte ta Valdoxan om inte din lever fungerar ordentligt.

Hur sker byte från ett antidepressivt läkemedel (SSRI/SNRI) till Valdoxan?

Om din läkare vill att du ska byta från ditt tidigare antidepressiva läkemedel av SSRI/SNRI-typ till Valdoxan kommer han/hon att tala om för dig hur du ska sätta ut det tidigare läkemedlet när behandling med Valdoxan påbörjas.

Du kan under några veckor uppleva utsättningssymtom som är förknippade med utsättning av ditt tidigare läkemedel, även om dosen av ditt tidigare antidepressiva läkemedel minskas gradvis. Utsättningssymtomen innefattar: yrsel, domning, sömnstörningar, oro eller ångest, huvudvärk, illamående, kräkningar och skakningar. Symtomen är vanligen milda eller måttliga och försvinner av sig själv inom några dagar.

Om behandling med Valdoxan påbörjas medan dosen av det tidigare läkemedlet trappas ned ska eventuella utsättningssymtom inte förväxlas med avsaknad av den tidiga effekten för Valdoxan. Diskutera alltid med din läkare om hur du ska sätta ut ditt tidigare antidepressiva läkemedel på bästa sätt när du påbörjar behandling med Valdoxan.

Om du har tagit för stor mängd av Valdoxan

Om du har tagit en större mängd Valdoxan än du ska, eller om t.ex. ett barn har tagit läkemedlet av misstag skall du omedelbart kontakta läkare.

Erfarenhet av överdosering med Valdoxan är begränsad men rapporterade symtom inkluderar smärta i övre delen av magen, sömnlöshet, trötthet, hyperaktivitet, oro, spänning, yrsel, nedsatt syresättning av blodet och diffust obehag.

Om du har glömt att ta Valdoxan

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Fortsätt med nästa dos vid vanlig tid.

Kalendern tryckt på blisterkartan med tablettorna hjälper dig att komma ihåg när du senast tog en Valdoxantablett.

Om du slutar att ta Valdoxan

Du ska inte sluta att ta din medicin utan att rådfråga läkare även om du känner dig bättre.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De flesta biverkningar är milda eller måttliga. De uppträder vanligen under de två första behandlingsveckorna och är oftast övergående.

Dessa biverkningar omfattar:

- Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer): huvudvärk.
- Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer): yrsel, sömnlöshet, sömnlöshet, illamående, diarré, förstoppning, smärta i buken, ryggvärk, trötthet, ångest, onormala drömmar, ökade nivåer av leverenzymen i ditt blod, kräkningar, viktökning.
- Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer): migrän, stickande känsla i fingrar och tår, dimsyn, restless legs-syndrom (en störning som kännetecknas av ett okontrollerbart behov att röra på benen), öronringning, överdriven svettning, eksem, klåda, urtikaria (nässelutslag), hyperaktivitet, retbarhet, rastlöshet, aggressivt beteende, mardrömmar, mani/hypomani (se även ”Varningar och försiktighet” i avsnitt 2), självmordstankar eller självmordsbeteende, förvirring, viktnedgång, muskelsmärta.
- Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer): allvarliga hudutslag (kliande hudrodnad), ansiktsödem (svullnad) och angioödem (svullnad av ansikte, läppar, tunga och/eller hals vilket kan orsaka svårigheter att andas eller svälja), leverinflammation, guldfärgning av huden eller ögonvitorna (gulst), leversvikt*, hallucinationer, oförmåga att vara stilla (på grund av fysisk och psykisk oro), oförmåga att tömma urinblåsan helt.

*Ett fåtal fall som resulterat i levertransplantation eller dödsfall har rapporterats.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Valdoxan ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.


Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är agomelatin. En filmdragerad tablett innehåller 25 mg agomelatin.
- Övriga innehållsämnen är:
 - laktosmonohydrat, majsstärkelse, povidon (K30), natriumstärkelseglykolat typ A, stearinsyra, magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, hypromellos, glycerol, makrogol (6000), gul järnoxid (E172) och titandioxid (E171).
 - tryckfärg: shellack, propylenglykol och indigokarmin (E132).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Valdoxan 25 mg filmdragerade tabletter (tablett) är avlånga, orange-gula med blå företagslogo  tryckt på den ena sidan.

Valdoxan 25 mg filmdragerade tabletter är tillgängliga i kalenderförpackningar (blister) med 14, 28, 56, 84 eller 98 tabletter. Förpackningar med 100 filmdragerade tabletter för sjukhusbruk finns också tillgängliga.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

Tillverkare

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
Spanien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.