

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Valdoxan 25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje agomelatinum 25 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 61,84 mg monohydrátu laktosy
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta [tableta].

Oranžovožlutá podlouhlá 9,5 mm dlouhá, 5,1 mm široká potahovaná tableta s modrým potiskem firemního loga na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba depresivních epizod.

Valdoxan je indikován k léčbě dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je 25 mg jednou denně užitá perorálně před spaním.

Po dvou týdnech léčby, pokud nenastane zlepšení příznaků, může být dávka zvýšena na 50 mg jednou denně, tedy dvě 25 mg tablety, užití najednou před spaním.

Rozhodnutí zvýšit dávku musí být učiněno s přihlédnutím k vyššímu riziku zvýšení transamináz. Jakékoliv zvýšení dávky na 50 mg by mělo být provedeno na základě zhodnocení poměru přínos/riziko pro pacienta a s pečlivým monitorováním jaterních funkcí.

U všech pacientů by měly být provedeny testy jaterních funkcí před zahájením léčby. Léčba nemá být zahájena, pokud transaminázy dosahují 3násobku horního limitu normálního rozmezí (viz body 4.3 a 4.4). Během léčby mají být transaminázy pravidelně monitorovány po přibližně třech týdnech, šesti týdnech léčby (konec akutní fáze), dvanácti týdnech a dvaceti čtyřech týdnech (konec udržovací fáze) a poté, pokud je to klinicky indikováno (viz také bod 4.4). Léčba má být zastavena, pokud transaminázy dosáhnou 3násobku horního limitu normálního rozmezí (viz body 4.3 a 4.4). Při zvýšení dávky by měly být znovu provedeny testy jaterních funkcí se stejnou četností, jako při zahájení léčby.

Trvání léčby

Pacienti trpící depresí by měli být léčeni dostatečně dlouhou dobu, nejméně 6 měsíců, aby bylo dosaženo remise.

Převedení léčby ze SSRI/SNRI na agomelatin

Po vysazení antidepresiva ze skupiny SSRI/SNRI mohou pacienti zaznamenat příznaky z vysazení. O ukončení léčby je třeba se poradit v SPC aktuálního SSRI/SNRI, aby se těmto příznakům předešlo. Léčba agomelatinem může být zahájena ihned, jakmile se začne s postupným vysazováním SSRI/SNRI (viz bod 5.1).

Ukončení léčby

Při ukončení léčby není nutné postupné snižování dávky.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Účinnost a bezpečnost agomelatinu (25 až 50 mg/den) byla stanovena u starších depresivních pacientů (< 75 let). U pacientů starších ≥ 75 let nebyl účinek agomelatinu prokázán. Proto by pacienti této věkové skupiny neměli agomelatinu užívat (viz body 4.4 a 5.1). Není třeba úprava dávkování v souvislosti s věkem (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebyly pozorovány významné změny farmakokinetických parametrů agomelatinu. Existují však pouze omezené údaje o použití Valdoxanu u depresivních pacientů se závažnou nebo středně závažnou poruchou funkce ledvin. Proto je nutná opatrnost, je-li Valdoxan předepisován těmto pacientům.

Porucha funkce jater

Valdoxan je kontraindikován u pacientů s poruchou funkce jater (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost Valdoxanu u dětí pokračujících v léčbě depresivních epizod od 2 let věku nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje (viz bod 4.4).

Neexistuje žádné relevantní použití Valdoxanu u dětí od narození do věku 2 let při léčbě depresivních epizod.

Způsob podání

Perorální podání.

Potahované tablety Valdoxanu mohou být užívány nezávisle na jídle.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Porucha funkce jater (tj. cirhóza nebo aktivní jaterní onemocnění) nebo transaminázy převyšující 3násobek horního limitu normálního rozmezí (viz body 4.2 a 4.4).

Souběžné podávání silných inhibitorů CYP1A2 (např. fluvoxamin, ciprofloxacin) (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Monitorování jaterních funkcí

Po uvedení na trh byly u pacientů léčených přípravkem Valdoxan hlášeny případy poškození jater včetně jaterního selhání (u pacientů s jaterními rizikovými faktory bylo výjimečně hlášeno několik případů s fatálním důsledkem nebo transplantací jater), zvýšení hladiny jaterních enzymů na více než 10násobek horní hranice normálního rozmezí, hepatitidy a žloutenky (viz bod 4.8). K většině případů došlo během prvních měsíců léčby. Forma jaterního poškození je převážně hepatocelulární s koncentrací transamináz v séru, které se obvykle vrátí k normálním hodnotám po ukončení léčby přípravkem Valdoxan.

Opatrnosti je třeba před zahájením léčby a pečlivé monitorování má být prováděno po celou dobu léčby u všech pacientů, zvláště u pacientů s rizikovými faktory poškození jater nebo se současným užíváním léčivých přípravků spojených s rizikem poškození jater.

- *Před zahájením léčby*

Léčba přípravkem Valdoxan má být předepsána pouze po pečlivém zvážení přínosu a rizika u pacientů s rizikovými faktory poškození jater např. s:

- obezitou/ nadváhou/ nealkoholickým steatotickým postižením jater, diabetem

- abúzem alkoholu/značným příjmem alkoholu
a u pacientů současně užívající léčivé přípravky spojené s rizikem poškození jater.
Vstupní testy jaterních funkcí mají být provedeny u všech pacientů a léčba nemá být zahájena u pacientů se vstupními hodnotami ALT a/nebo AST >3násobek horního limitu normálního rozmezí (viz bod 4.3). Opatrnosti je třeba při podávání přípravku Valdoxan pacientům se zvýšenými transaminázami před léčbou (>horní limit normálního rozmezí a ≤3násobek horního limitu normálního rozmezí).

• Frekvence jaterních testů

- před zahájením léčby
- a poté:
 - po přibližně 3 týdnech,
 - po přibližně 6 týdnech (konec akutní fáze),
 - po přibližně 12 a 24 týdnech (konec udržovací fáze)
 - a poté, pokud je to klinicky indikováno.
- Při zvýšení dávky by měly být znovu provedeny testy jaterních funkcí se stejnou četností, jako při zahájení léčby.

U každého pacienta, u něhož dojde ke zvýšení koncentrací sérových transamináz, by měly být testy jaterních funkcí opakovány do 48 hodin.

• Během léčby

Léčba přípravkem Valdoxan má být okamžitě ukončena, jestliže:

- se u pacienta objeví symptomy nebo projevy možného jaterního poškození (např. tmavá moč, světlé zbarvení stolice, zežloutnutí kůže/očí, bolest v pravé horní části břicha, neustupující nově vzniklá a nevysvětlitelná únava).
- zvýšení koncentrací sérových transamináz převyší 3násobek horního limitu normálního rozmezí.

Po ukončení léčby přípravkem Valdoxan by měly být opakovány testy jaterních funkcí do té doby, dokud se hladiny sérových transamináz nevrátí do normálního rozmezí.

Použití u pediatrické populace

Valdoxan se nedoporučuje k léčbě deprese u pacientů mladších 18 let, jelikož bezpečnost a účinnost přípravku Valdoxan v této věkové skupině nebyla stanovena. V klinických studiích u dětí a dospívajících, léčených jinými antidepresivy, bylo častěji pozorováno suicidální chování (sebevražedné pokusy a myšlenky na sebevraždu) a hostilní chování (především agresivita, projevy odporu a hněv) ve srovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem (viz bod 4.2).

Starší pacienti

U pacientů starších ≥75 let nebyl účinek agomelatinu prokázán, proto by pacienti této věkové skupiny neměli agomelatin užívat (viz také body 4.2 a 5.1).

Použití u starších pacientů s demencí

Valdoxan by neměl být užíván k léčbě depresivních epizod u starších pacientů trpících demencí vzhledem k tomu, že u těchto pacientů nebyla stanovena bezpečnost a účinnost Valdoxanu.

Bipolární porucha / mánie / hypománie

Valdoxan by měl být používán s opatrností u pacientů s bipolární poruchou, manickou nebo hypomanickou epizodou v anamnéze a měl by být vysazen, pokud se u pacienta rozvinou manické příznaky (viz bod 4.8).

Sebevražda / myšlenky na sebevraždu

Depresivní porucha je spojena se zvýšeným rizikem myšlenek na sebevraždu, sebepoškozování a sebevraždy (příhody související se sebevraždou). Toto riziko přetrvává až do nástupu významné remise depresivní poruchy. Jelikož ke zlepšení nemusí dojít během několika prvních týdnů léčby nebo

déle, pacienti by měli být pečlivě sledováni, dokud k takovému zlepšení nedojde. Všeobecná klinická zkušenost je, že riziko sebevraždy se může zvýšit v časných fázích uzdravování.

Pacienti, kteří mají v anamnéze před zahájením léčby příhody související se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedných představ, mají vyšší riziko myšlenek na sebevraždu nebo pokusů o sebevraždu a musí být během léčby pečlivě sledováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných na dospělých pacientech trpících psychiatrickými poruchami prokázala u antidepresiv vyšší riziko sebevražedného chování u pacientů do 25 let ve srovnání s placebem.

Pacienti a zvláště ti, kteří mají vysoké riziko, by měli být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) by měli být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoliv zhoršení jejich stavu, známky sebevražedného chování nebo myšlenek na sebevraždu a neobvyklé změny chování, a že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Kombinace s inhibitory CYP1A2 (viz body 4.3 a 4.5)

Opatrnosti je třeba, pokud je Valdoxan předepsán se středně silnými inhibitory CYP1A2 (např. propranolol, enoxacin), což může vést ke zvýšení expozice agomelatinu.

Intolerance laktosy

Valdoxan obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnou dědičnou intolerancí galaktosy, s vrozeným deficitem laktázy nebo glukózo-galaktózovým malabsorpčním syndromem by neměli tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Možné interakce ovlivňující agomelatin

Agomelatin je metabolizován zejména prostřednictvím cytochromu P450, izoenzymu 1A2 (CYP1A2) (90 %) a CYP2C9/19 (10 %). Léčiva, která interagují s těmito izoenzymy, mohou snížit nebo zvýšit biologickou dostupnost agomelatinu.

Fluvoxamin, což je silný inhibitor CYP1A2 a středně silný inhibitor CYP2C9, významně inhibuje metabolismus agomelatinu, což vede k 60násobnému (rozmezí 12-412) zvýšení expozice agomelatinu. Proto je současné podávání Valdoxanu se silnými inhibitory CYP1A2 (např. fluvoxamin, ciprofloxacín) kontraindikováno.

Kombinace agomelatinu s estrogény (středně silnými inhibitory CYP1A2) vede k několikanásobnému zvýšení expozice agomelatinu. Ačkoli se u 800 pacientů léčených v kombinaci s estrogény neobjevily specifické bezpečnostní signály, je potřeba opatrnosti, pokud je předepsán agomelatin s ostatními středně silnými inhibitory CYP1A2 (např. propranolol, enoxacin), a to až do doby, kdy bude získáno více zkušeností (viz bod 4.4).

Rifampicin, který je induktorem všech tří cytochromů podílejících se na metabolismu agomelatinu, může snížit biologickou dostupnost agomelatinu.

Kouření indukuje CYP1A2 a bylo prokázáno, že snižuje biologickou dostupnost agomelatinu, zejména u těžkých kuřáků (≥ 15 cigaret/den) (viz bod 5.2).

Potenciál agomelatinu ovlivňovat jiné léčivé přípravky

In vivo agomelatin neindukuje izoenzymy cytochromu P450. Agomelatin neinhibuje *in vivo* CYP1A2 ani ostatní izoenzymy cytochromu P450 *in vitro*. Proto agomelatin neovlivňuje expozici léčivých přípravků metabolizovaných prostřednictvím cytochromu P450.

Léčivé přípravky s vysokou vazbou na proteiny krevní plazmy

Agomelatin nemění koncentrace volné frakce léčivých přípravků s vysokou vazbou na plazmatické bílkoviny a naopak.

Ostatní léčivé přípravky

V cílové populaci v I. fázi klinického hodnocení nebyly zjištěny důkazy o farmakokinetické nebo farmakodynamické interakci s léčivými přípravky, které by mohly být předepsány současně s Valdoxanem: benzodiazepiny, lithium, paroxetin, flukonazol a theofylin.

Alkohol

Kombinace Valdoxanu a alkoholu se nedoporučuje.

Elektrokonvulzivní terapie (ECT)

Nejsou zkušenosti se současným používáním agomelatinu a ECT. Studie na zvířatech neprokázaly prokonvulzivní vlastnosti (viz bod 5.3). Z toho důvodu jsou klinické dopady současné léčby ECT s Valdoxanem považovány za nepravděpodobné.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání agomelatinu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Valdoxan v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se agomelatin/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování agomelatinu/metabolitů do mléka (viz bod 5.3). Riziko pro novorozence /kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání Valdoxanu.

Fertilita

Reprodukční studie na potkanech a králících neprokázaly žádný účinek agomelatinu na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Nicméně, vzhledem k tomu, že závratě a ospalost jsou časté nežádoucí účinky, pacienti by měli být upozorněni, aby sledovali svou schopnost řídit vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích Valdoxan užívalo více než 8000 pacientů s depresí.

Nežádoucí účinky byly obvykle mírné nebo středně závažné a vyskytovaly se v průběhu prvních dvou týdnů léčby. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly bolest hlavy, nauzea a závratě. Tyto nežádoucí účinky byly obvykle přechodné a obecně nevedly k ukončení léčby.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce níže byly pozorovány v placebem kontrolovaných nebo aktivně kontrolovaných klinických studiích.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže pomocí následujícího systému: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $<1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $<1/1000$); velmi vzácné ($<1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). Četnosti nebyly upraveny pro placebo.

| Třídy orgánových systémů | Frekvence | Nežádoucí účinek |
|--------------------------|-----------|------------------|
| Psychiatrické poruchy | Časté | Úzkost |
| | | Abnormální sny* |

| | | |
|---|-------------|--|
| | Méně časté | Sebevražedné myšlenky nebo chování (viz bod 4.4) |
| | | Agitovanost a související symptomy* (jako podrážděnost a neklid) |
| | | Agresivita* |
| | | Noční můry* |
| | | Mánie/hypománie* Tyto symptomy mohou být také způsobeny základním onemocněním (viz bod 4.4). Stav zmatenosti* |
| | Vzácné | Halucinace* |
| Poruchy nervového systému | Velmi časté | Bolest hlavy |
| | Časté | Závrať |
| | | Ospalost |
| | | Nespavost |
| | Méně časté | Migréna |
| Parestézie | | |
| Syndrom neklidných nohou* | | |
| Vzácné | Neklid* | |
| Poruchy oka | Méně časté | Rozmazané vidění |
| Poruchy ucha a labyrintu | Méně časté | Tinitus* |
| Gastrointestinální poruchy | Časté | Nauzea |
| | | Průjem |
| | | Zácpa |
| | | Bolest břicha |
| | | Zvracení* |
| Poruchy jater a žlučových cest | Časté | Zvýšené hladiny ALT a/nebo AST (v klinických studiích, vyšší hodnoty než >3násobek horní hranice normálních hodnot pro ALT a /nebo AST byly zaznamenány u 1,2 % pacientů léčených agomelatinem v dávce 25 mg/den a u 2,6 % pacientů léčených agomelatinem v dávce 50 mg/den versus 0,5 % pacientů užívajících placebo. |
| | | Méně časté |
| | Vzácné | Hepatitida |
| | | Zvýšení hladiny alkalické fosfatázy* (>3násobek horní hranice normálních hodnot) |
| | | Jaterní selhání*(1) Žloutenka* |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | Méně časté | Hyperhidróza |
| | | Ekzém |
| | | Svědění* |
| | | Kopřivka* |
| | Vzácné | Erytematózní vyrážka Otok obličeje a angioedém* |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | Časté | Bolest zad |
| Poruchy ledvin a močových cest | Vzácné | Retence moči* |
| Celkové poruchy a reakce | Časté | Únava |

| | | |
|------------------|------------|----------------------------|
| v místě aplikace | | |
| Vyšetření | Časté | Zvýšení tělesné hmotnosti* |
| | Méně časté | Snížení tělesné hmotnosti* |

*Frekvence je vypočtena z klinických studií na nežádoucí účinky zjištěných ze spontánního hlášení (1) U pacientů s jaterními rizikovými faktory bylo výjimečně hlášeno několik případů s fatálním důsledkem nebo transplantací jater.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**.

4.9 Předávkování

Symptomy

Existují pouze omezené zkušenosti s předávkováním agomelatinem. Zkušenosti ukázaly, že při předávkování agomelatinem byly hlášeny bolesti epigastria, somnolence, únava, agitovanost, úzkost, napětí, závrať, cyanóza nebo malátnost.

Jedna osoba, která užila 2450 mg agomelatinu, se spontánně uzdravila bez kardiovaskulárních a biologických abnormalit.

Léčba předávkování

Specifické antidotum agomelatinu není známo. Léčba předávkování by měla spočívat v léčbě klinických symptomů a v běžném monitorování. Doporučuje se lékařský dohled na specializovaném pracovišti.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptika, jiná antidepresiva, ATC kód: N06AX22

Mechanismus účinku

Agomelatin je melatoninergní agonista (receptorů MT₁ a MT₂) a antagonist serotoninergních 5-HT_{2C} receptorů. Studie zjišťující vazbu na receptory ukazují, že agomelatin nemá účinek na vychytávání monoaminů a nemá afinitu vůči α , β adrenergním, histaminergním, cholinergním, dopaminergním a benzodiazepinovým receptorům.

Agomelatin resynchronizuje cirkadiánní rytmy u zvířecích modelů s narušením cirkadiánní rytmicity. Agomelatin zvyšuje uvolňování noradrenalinu a dopaminu specificky ve frontální kůře a nemá žádný vliv na extracelulární hladiny serotoninu.

Farmakodynamické účinky

Agomelatin prokázal antidepresivům podobný účinek na zvířecích modelech deprese (test naučené bezmocnosti, test beznaděje, chronický mírný stres) i na modelech s desynchronizací cirkadiánního rytmu a na modelech souvisejících se stresem a úzkostí.

U lidí má Valdoxan pozitivní vliv na posun fáze; vyvolává předsunutí fáze spánku, pokles tělesné teploty a uvolňování melatoninu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost Valdoxanu u depresivních epizod byla testována v klinickém programu zahrnujícím 7 900 pacientů léčených Valdoxanem.

Bylo provedeno deset placebem kontrolovaných studií ke zhodnocení krátkodobé účinnosti Valdoxanu u depresivních poruch u dospělých, s fixní dávkou a/nebo zvýšením dávky. Na konci léčby (6 nebo 8 týdnů) byla v šesti z deseti krátkodobých, dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studií prokázána signifikantní účinnost agomelatinu v dávce 25-50 mg. Primární cílový parametr byl změna v HAMD-17 skóre oproti vstupním hodnotám. Ve dvou studiích agomelatin neprokázal rozdíl proti placebo, v těchto dvou studiích prokázal aktivní komparátor paroxetin a fluoxetin citlivost vůči testu. Agomelatin nebyl přímo porovnán s paroxetinem a fluoxetinem, protože tyto komparátory byly přidány, aby zajistily zkoušku sensitivity ve studii. V dalších dvou studiích nebylo možno dospět k žádnému závěru, jelikož aktivní komparátory, paroxetin a fluoxetin, neprokázaly rozdíl oproti placebo. Nicméně, v těchto studiích nebylo povoleno zvýšit počáteční dávku agomelatinu, paroxetinu nebo fluoxetinu, i když odpověď nebyla adekvátní.

Účinnost byla také prokázána u pacientů s těžšími depresivními epizodami (vstupní HAM-D \geq 25) ve všech pozitivních, placebem kontrolovaných studiích.

Procenta terapeutických odpovědí byla statisticky signifikantně vyšší u Valdoxanu v porovnání s placebem.

Superiorita (2 studie) nebo noninferiorita (4 studie) byly prokázány v šesti ze sedmi studií účinnosti u heterogenní populace depresivních dospělých pacientů versus SSRI/SNRI (sertralin, escitalopram, fluoxetin, venlafaxin nebo duloxetin). Antidepresivní účinek byl zhodnocen pomocí HAMD-17 skóre jako primární nebo sekundární cílový parametr.

Zachování antidepresivní účinnosti bylo prokázáno ve studii prevence relapsu. Pacienti odpovídající na akutní otevřenou léčbu Valdoxanem v dávce 25-50 mg jednou denně během 8/10 týdnů byli randomizováni k léčbě Valdoxanem v dávce 25-50 mg jednou denně nebo placebem po dobu dalších 6 měsíců. Valdoxan v dávce 25-50 mg jednou denně prokázal statisticky signifikantní superioritu ve srovnání s placebem ($p=0,0001$) v primárním parametru účinnosti v prevenci relapsu deprese, hodnoceným na základě doby do relapsu. Výskyt relapsu během šestiměsíčního dvojitě zaslepeného období následného sledování byl 22 % ve skupině léčené Valdoxanem a 47 % u placeba.

Valdoxan nemění bdělost během dne a paměť u zdravých dobrovolníků. U pacientů s depresí léčba Valdoxanem v dávce 25 mg zvýšila pomalovlnnou fázi spánku bez ovlivnění zastoupení a latence REM spánku (Rapid Eye Movement). Valdoxan v dávce 25 mg také vyvolal zvýšení rychlosti nástupu spánku a v minimální míře zvýšení srdeční frekvence. Na základě hodnocení pacientů Valdoxan od prvního týdne léčby významně zkrátil spánkovou latenci, zlepšil kvalitu spánku, a to bez výskytu ospalosti během dne.

Ve specifické srovnávací studii sexuálních dysfunkcí, kde bylo porovnáváno skóre navození vzrušení nebo orgasmu pomocí stupnice SEXFX (Sex Effects Scale), byl u pacientů v remisi deprese léčených Valdoxanem zjištěn numerický trend (ne statisticky signifikantní) k nižšímu výskytu sexuálních dysfunkcí oproti pacientům léčeným venlafaxinem. Souhrnná analýza studií pomocí stupnice ASEX (Arizona Sexual Experience Scale) prokázala, že Valdoxan nezpůsoboval sexuální dysfunkce. U zdravých dobrovolníků Valdoxan zachovával sexuální funkce ve srovnání s paroxetinem.

Valdoxan měl v klinických studiích neutrální účinek na srdeční frekvenci a krevní tlak.

Ve studii navržené ke zhodnocení symptomů z vysazení pomocí seznamu Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS) u pacientů v remisi deprese Valdoxan nevyvolal syndrom z vysazení po náhlém ukončení léčby.

Valdoxan nemá potenciál k tomu, aby byl zneužíván, na základě hodnocení studií na zdravých dobrovolnících pomocí zvláštní vizuální analogové stupnice nebo podle dotazníku ARCI (Addiction Research Center Inventory 49 check-list).

Placebem kontrolovaná 8týdenní studie s agomelatinem 25-50 mg/den u starších depresivních pacientů (\geq 65 let, $n=222$, z toho 151 pacientů léčených agomelatinem) prokázala statisticky signifikantní rozdíl 2,67 bodů celkového skóre HAM-D, primárního sledovaného ukazatele. Analýza poměru responderů byla ve prospěch agomelatinu. Žádné zlepšení nebylo pozorováno u velmi starých pacientů (\geq 75 let, $n=69$, z toho 48 pacientů léčených agomelatinem). Tolerance agomelatinu u starších pacientů byla srovnatelná s tolerancí u mladších dospělých.

Specifická, kontrolovaná, 3týdenní studie byla provedena u pacientů trpících depresivním onemocněním, u nichž nedošlo k dostatečnému zlepšení při léčbě paroxetinem (SSRI) nebo venlafaxinem (SNRI). Pokud byla léčba převedena z těchto antidepresiv na agomelatin, po ukončení léčby SSRI nebo SNRI se objevují příznaky z vysazení, a to po náhlém ukončení nebo postupném vysazování předchozí léčby. Tyto příznaky z vysazení mohou být zaměněny s nedostatečnou ranou účinností agomelatinu.

Procento pacientů s nejméně jedním příznakem z vysazení za jeden týden po ukončení léčby SSRI/SNRI bylo nižší ve skupině s dlouhým vysazováním (postupné vysazování předchozího SSRI/SNRI během 2 týdnů) než ve skupině s krátkým vysazováním (postupné vysazování předchozího SSRI/SNRI během 1 týdne) a ve skupině s náhlou změnou léčby (náhlé vysazení): 56,1 %, 62,6 % a 79,8 %, v daném pořadí.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Valdoxan u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě depresivních epizod (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a biologická dostupnost

Po perorálním podání je agomelatin rychle a dobře ($\geq 80\%$) absorbován. Absolutní biologická dostupnost je nízká ($< 5\%$ v terapeutické perorální dávce) a interindividuální variabilita je značná. Biologická dostupnost je vyšší u žen ve srovnání s muži. Biologická dostupnost se zvyšuje užíváním perorálních kontraceptiv a snižuje kouřením. Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo za 1 až 2 hodiny.

V terapeutickém dávkovacím rozmezí se systémová expozice agomelatinu zvyšuje proporcionálně s dávkou. Při vyšších dávkách dochází k saturaci efektu prvního průchodu játry. Příjem potravy (běžné jídlo nebo jídlo s vysokým obsahem tuku) nemění biologickou dostupnost nebo rychlost absorpce. Variabilita je zvýšená s hodně tučným jídlem.

Distribuce

Distribuční objem v ustáleném stavu je přibližně 35 litrů a vazba na proteiny krevní plazmy je 95 % bez ohledu na koncentraci a nemění se s věkem ani u pacientů s poškozením funkce ledvin, ale volná frakce je dvojnásobná u pacientů s poškozením funkce jater.

Biotransformace

Po perorálním podání je agomelatin rychle metabolizován, především cestou jaterního CYP1A2; izoenzymy CYP2C9 a CYP2C19 jsou také zahrnuty, ale s nízkým přispěním. Hlavní metabolity, hydroxylovaný a demetylovaný agomelatin, jsou neúčinné, rychle se konjugují a vylučují močí.

Eliminace

Eliminace je rychlá, průměrný plazmatický poločas činí 1 až 2 hodiny a clearance je vysoká (přibližně 1100 ml/min) a převážně metabolická.

Exkrece probíhá převážně močí (80 %), a to ve formě metabolitů, zatímco množství nezměněného agomelatinu v moči je zanedbatelné.

Kinetika se při opakovaném podávání nemění.

Renální poškození

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebyly pozorovány významné změny farmakokinetických parametrů agomelatinu (n=8, jediná dávka 25 mg), ale opatrnost je nutná u pacientů se závažnou nebo středně závažnou poruchou funkce ledvin, protože jsou u těchto pacientů k dispozici pouze omezené klinické údaje (viz bod 4.2).

Poškození funkce jater

Ve specifické studii zahrnující cirhotické pacienty s chronickou mírnou (Child-Pugh typ A) nebo středně závažnou (Child-Pugh typ B) poruchou funkce jater byla expozice agomelatinu v dávce 25 mg výrazně zvýšena (70krát u pacientů Child-Pugh typ A a 140krát Child-Pugh typ B) ve srovnání se srovnatelnými zdravými dobrovolníky (věk, hmotnost a kouření) bez poruchy funkce jater (viz bod 4.2, 4.3 a 4.4).

Starší pacienti

Ve farmakokinetické studii u starších pacientů (≥ 65 let) bylo prokázáno, že v dávce 25 mg byly průměrné hodnoty AUC a průměrné hodnoty C_{max} 4krát vyšší a 13krát vyšší u starších pacientů ≥ 75 let v porovnání s pacienty mladšími < 75 let. Celkový počet pacientů užívajících dávku 50 mg byl příliš nízký na vyvození jakýchkoliv závěrů. Není třeba žádná úprava dávkování u starších pacientů.

Etnické skupiny

Nejsou k dispozici údaje o vlivu rasy na farmakokinetiku agomelatinu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Po jednorázovém a opakovaném podání vysokých dávek byly pozorovány sedativní účinky u myši, potkanů a opic.

U hlodavců byla pozorována výrazná indukce CYP2B a středně silná indukce CYP1A a CYP3A od dávky 125 mg/kg/den, zatímco u opic byla indukce mírná u CYP2B a CYP3A v dávce 375 mg/kg/den. Ve studiích toxicity po opakovaném podávání nebyla u hlodavců ani u opic pozorována hepatotoxicita.

Agomelatin prostupuje do placenty a plodů březích potkaních samic.

Reprodukční studie provedené na potkanech a králících neprokázaly žádný účinek agomelatinu na plodnost, embryofetální vývoj a prenatalní a postnatalní vývoj.

Řada standardních *in vitro* a *in vivo* testů genotoxicity neprokázala mutagenní nebo klastogenní potenciál agomelatinu.

Ve studiích kancerogenity agomelatin vyvolal zvýšení výskytu jaterních nádorů u potkanů a myši v dávce nejméně 110krát vyšší, než je terapeutická dávka. Jaterní nádory nejpravděpodobněji souvisí s indukcí enzymů specifickou pro hlodavce. Četnost benigních fibroadenomů mammy pozorovaná u potkanů byla zvýšená u vysokých expozicích (60násobek expozice terapeutické dávky), ale zůstala ve stejných rozmezech jako u kontrol.

Farmakologické studie bezpečnosti neprokázaly účinek agomelatinu na hERG (human Ether à-go-go Related Gene) proud nebo na akční potenciál Purkyňových buněk u psů. Agomelatin neprokázal prokonvulzivní vlastnosti u myši a potkanů v dávkách až do 128 mg/kg aplikovaných intraperitoneálně.

Nebyly pozorovány žádné účinky agomelatinu na chování mláďat, na zrakové a reprodukční funkce. Byly zaznamenány mírné na dávce nezávislé poklesy tělesné hmotnosti v závislosti na farmakologických vlastnostech a zanedbatelné vlivy na mužský reprodukční systém bez poškození reprodukční schopnosti.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

- Monohydrát laktosy
- Kukuřičný škrob
- Povidon K30
- Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
- Kyselina stearová
- Magnesium-stearát

- Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva:

- Hypromelosa
- Žlutý oxid železitý (E172)
- Glycerol
- Makrogol 6000
- Magnesium-stearát
- Oxid titaničitý (E171)

Černý inkoust obsahující šelak, propylenglykol a hlinitý lak indigokarmínu (E132).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC blistr balený v lepenkových krabičkách (kalendář).

Balení obsahující 14, 28, 56, 84 a 98 potahovaných tablet.

Balení obsahující 100 potahovaných tablet pro nemocniční použití.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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 PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. února 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 13. listopadu 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Dále je třeba aktualizovaný RMP předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Držitel rozhodnutí o registraci odsouhlasí formát a obsah příručky k předepisování pro lékaře s národním kompetentním správním orgánem před uvedením přípravku na trh v členském státě.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že při a po uvedení přípravku na trh bude všem lékařům, u kterých se předpokládá, že budou předepisovat nebo používat Valdoxan, poskytnut aktualizovaný edukační materiál obsahující následující:

- Souhrn údajů o přípravku;
- Příručku k předepisování pro lékaře včetně schématu monitorování jater.

Příručka k předepisování pro lékaře by měla obsahovat následující klíčová sdělení:

- Potřebu informovat pacienty o potenciálním riziku zvýšení transamináz, riziku jaterního poškození a interakcích se silnými inhibitory CYP1A2 (např. fluvoxaminem, ciprofloxacinem).
- Potřebu provést testy jaterních funkcí u všech pacientů před zahájením léčby, a pak pravidelně přibližně po 3 týdnech, 6 týdnech (konec akutní fáze), dvanácti týdnech a dvaceti čtyřech týdnech (konec udržovací fáze) a poté, pokud bude klinicky indikováno;
- Potřebu provést testy jaterních funkcí u všech pacientů při zvýšení dávky: testy jaterních funkcí by měly být znovu provedeny se stejnou četností, jako při zahájení léčby;
- Poučení v případě klinických příznaků poruchy funkce jater;
- Poučení v případě abnormalit testů jaterních funkcí;
- Opatrnost, pokud je léčba podávána pacientům se zvýšenými transaminázami před léčbou (>horní limit normálního rozmezí a \leq 3násobek horního limitu normálního rozmezí);
- Opatrnost, pokud je léčba předepsána pacientům s rizikovými faktory pro poškození jater např. obezitou/nadváhou/nealkoholickým steatotickým poškozením jater, cukrovkou, abúzem alkoholu a/nebo značným příjmem alkoholu nebo současným užíváním léčivých přípravků spojených s rizikem poškození jater;
- Kontraindikaci u pacientů s poškozením funkce jater (např. cirhóza nebo aktivní jaterní onemocnění);
- Kontraindikaci u pacientů s transaminázami převyšujícími 3násobek horního limitu normálního rozmezí;
- Kontraindikaci u pacientů užívajících současně silné inhibitory CYP1A2.

V každém členském státě se držitel rozhodnutí o registraci musí dohodnout s národním regulačním úřadem na formátu a obsahu příručky pro pacienty.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že budou všem lékařům, u kterých se předpokládá, že budou předepisovat nebo používat přípravek Valdolan, poskytnuty příručky pro pacienty, které budou distribuovány pacientům při předepsání tohoto přípravku.

Příručka pro pacienta by měla obsahovat následující významná sdělení:

- Informaci o možném riziku jaterních účinků a klinických projevech jaterních problémů
- Pokyny ke schématu monitorování funkce jater
- Připomínkovou kartu plánovaných jaterních krevních testů

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější obal

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Valdoxan 25 mg potahované tablety
Agomelatinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje agomelatinum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu.
Další viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

| | |
|-----|---------------------|
| 14 | potahovaných tablet |
| 28 | potahovaných tablet |
| 56 | potahovaných tablet |
| 84 | potahovaných tablet |
| 98 | potahovaných tablet |
| 100 | potahovaných tablet |

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Valdoxan 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVADĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Valdoxan 25 mg tablety
Agomelatinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Les Laboratoires Servier

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

PO
ÚT
ST
ČT
PÁ
SO
NE

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Valdoxan 25 mg potahované tablety

Agomelatinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Valdoxan a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Valdoxan užívat
3. Jak se Valdoxan užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Valdoxan uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Valdoxan a k čemu se používá

Valdoxan obsahuje léčivou látku agomelatin. Valdoxan patří do skupiny léků nazývaných antidepresiva a byl Vám předepsán k léčbě Vaší deprese.

Valdoxan se používá u dospělých.

Deprese je nepřetržitá porucha nálady, která zasahuje do každodenního života. Příznaky deprese se u jednotlivých lidí liší, ale často mezi ně patří hluboký smutek, pocit bezcennosti, ztráta zájmu o oblíbené činnosti, poruchy spánku, pocit vlastní zpomalenosti, pocity úzkosti, změny tělesné hmotnosti.

Mezi očekávané výhody přípravku Valdoxan patří zmírnění a postupné odstranění příznaků související s Vaší depresí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Valdoxan užívat

Neužívejte Valdoxan

- jestliže jste alergický(á) na agomelatin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- **jestliže játra správně nepracují (jaterní poškození).**
- jestliže užíváte fluvoxamin (jiné léčivo používané k léčbě depresivních poruch) nebo ciprofloxacin (antibiotikum).

Upozornění a opatření

Mohou existovat určité důvody, kvůli kterým pro Vás Valdoxan nemusí být vhodný:

- Jestliže užíváte léky, o nichž je známo, že ovlivňují játra. Poradte se se svým lékařem, o které léky se jedná.
- Jestliže jste obézní nebo trpíte nadváhou, poradte se se svým lékařem.
- Jestliže jste diabetik/diabetička (máte cukrovku), poradte se se svým lékařem.
- Jestliže máte zvýšené hladiny jaterních enzymů před léčbou, Váš lékař rozhodne, zda je Valdoxan pro Vás vhodný.
- Jestliže máte bipolární poruchu, jestliže jste prodělal(a) nebo se u Vás rozvinou manické příznaky (období neobvykle vysoké podrážděnosti a rozrušení), poradte se se svým lékařem

dříve, než začnete užívat tento přípravek nebo dříve, než budete pokračovat v jeho užívání (viz také „*Možné nežádoucí účinky*“ v bodě 4).

- Jestliže trpíte demencí, lékař individuálně zhodnotí, zda je vhodné, abyste Valdoxan užíval(a).

Během léčby přípravkem Valdoxan:

Co dělat, aby se zabránilo možným závažným jaterním problémům

- Váš lékař by měl zkontrolovat, že Vaše játra správně pracují **před zahájením léčby**. Někteří pacienti mohou mít zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi během léčby Valdoxanem. Proto by další kontrolní testy měly být provedeny v následujících časových rozmezích:

| | Před zahájením léčby nebo při zvýšení dávky | asi za 3 týdny | asi za 6 týdnů | asi za 12 týdnů | asi za 24 týdnů |
|--------------|---|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| Krevní testy | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |

Na základě vyhodnocení těchto testů Váš lékař rozhodne, zda byste měl(a) dostat nebo pokračovat v užívání přípravku Valdoxan (viz také „*Jak se Valdoxan užívá*“ v bodě 3).

Buďte pozorní k projevům nebo příznakům, že Vaše játra nepracují správně

- **Jestliže pozorujete** některé z těchto projevů a příznaků problémů s játry: **neobvykle tmavé zbarvení moči, světlé zbarvení stolice, zežloutnutí kůže/očí, bolest v pravé horní části břicha, neobvyklá únava (zejména společně s ostatními výše uvedenými příznaky), vyhledejte okamžitě lékaře, který Vám může poradit, abyste přestal(a) užívat Valdoxan.**

Účinek Valdoxanu nebyl prokázán u pacientů ve věku 75 let a starších. Proto by tito pacienti neměli Valdoxan užívat.

Myšlenky na sebevraždu a zhoršení deprese

Jestliže trpíte depresí, můžete někdy uvažovat o sebepoškození nebo sebevraždě. Tyto myšlenky se mohou projevit častěji v době, kdy poprvé začínáte užívat antidepresiva. Trvá totiž určitou dobu, než tyto přípravky začnou působit, obvykle přibližně dva týdny, ale někdy i déle.

Může být pravděpodobnější, že začnete uvažovat o sebepoškození nebo sebevraždě:

- jestliže se již v minulosti u Vás vyskytly myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu.
- jestliže jste mladý dospělý. Informace z klinických studií ukazují na zvýšené riziko sebevražedného chování u mladých dospělých (mladších 25 let) s psychiatrickým onemocněním, kteří byli léčeni antidepresivy.

Pokud se u Vás kdykoliv vyskytnou myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu, vyhledejte ihned svého lékaře nebo nejbližší nemocnici.

Možná bude užitečné, když řeknete blízkému příteli nebo příbuznému, že máte deprese a požádáte ho, aby si přečetl tuto příbalovou informaci. Možná byste je mohl(a) požádat, aby Vám řekli, pokud si budou myslet, že se Vaše deprese zhoršuje nebo budou-li znepokojeni změnami ve Vašem chování.

Děti a dospívající

Valdoxan není určen k léčbě dětí a dospívajících (do 18 let věku).

Další léčivé přípravky a přípravek Valdoxan

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době.

Neužívejte Valdoxan dohromady s určitými léky (viz také „*Neužívejte Valdoxan*“ v bodě 2): fluvoxamin (jiný lék užívaný k léčbě deprese), ciprofloxacín (antibiotikum) mohou měnit očekávanou dávku agomelatinu ve Vaší krvi.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte některý z následujících léků: propranolol (betablokátor používaný k léčbě hypertenze), enoxacin (antibiotikum) a pokud kouříte více než 15 cigaret denně.

Užívání přípravku Valdoxan s alkoholem

Během léčby Valdoxanem není vhodné pít alkoholické nápoje.

Těhotenství

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Kojení

Pohovořte si se svým lékařem, jestliže kojíte nebo máte v úmyslu kojit, protože kojení by mělo být ukončeno, pokud užíváte Valdoxan.

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Můžete zažít závratě nebo spavost, které by mohly ovlivnit Vaši schopnost řízení nebo obsluhy strojů. Před řízením nebo obsluhou strojů se ujistěte, že jsou Vaše reakce normální.

Valdoxan obsahuje laktosu

Pokud Vám lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete Valdoxan užívat.

3. Jak se Valdoxan užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka Valdoxanu je jedna tableta (25 mg) před spaním. V některých případech může Váš lékař předepsat vyšší dávku (50 mg), což jsou dvě tablety užité najednou před spaním.

Valdoxan začíná působit na příznaky deprese u většiny depresivních lidí během dvou týdnů po zahájení léčby. Váš lékař může pokračovat s podáváním Valdoxanu, i když se budete cítit lépe, aby se zabránilo v navrácení deprese.

Deprese by měla být léčena po dostatečně dlouhou dobu nejméně 6 měsíců, aby se zajistilo odeznění příznaků.

Nepřestávejte užívat svůj lék bez porady s lékařem, i když se cítíte lépe.

Valdoxan je určen k podávání ústy. Tabletou spolkněte a zapijte vodou. Valdoxan může být užíván s jídlem i bez jídla.

Jak přejít z antidepresiva (SSRI/SNRI) na Valdoxan?

Pokud lékař změnil předchozí léčbu antidepresivem ze skupiny SSRI nebo SNRI na Valdoxan, poučí Vás, jak máte ukončit léčbu předchozím lékem při zahájení léčby přípravkem Valdoxan.

Během několika týdnů můžete zaznamenat příznaky z vysazení související s vysazením předchozího léku, a to i v případě, že dávka předchozího antidepresiva byla snižována postupně.

Mezi příznaky z vysazení patří: závrať, otupělost, poruchy spánku, neklid nebo úzkost, bolest hlavy, nevolnost, zvracení a třes. Tyto účinky jsou obvykle mírné až středně závažné a samy vymizí za několik dnů.

Pokud je zahájena léčba přípravkem Valdoxanem při postupném vysazování dávky předchozího léku, možné příznaky z vysazení se nemají dávat do souvislosti s nedostatečnou ranou účinností přípravku Valdoxanu.

Je zapotřebí, abyste s lékařem probral(a) nejlepší způsob, jak ukončit léčbu předchozím antidepresivem při zahájení léčby přípravkem Valdoxan.

Sledování funkce jater (viz také bod 2):

Lékař Vám provede laboratorní vyšetření, zda játra správně pracují, před zahájením léčby a potom pravidelně během léčby, obvykle po 3 týdnech, 6 týdnech, 12 týdnech a 24 týdnech.

Pokud Vám lékař zvýší dávku na 50 mg, bude zapotřebí provést laboratorní testy, a to při změně dávky, a potom pravidelně během léčby, obvykle za 3 týdny, 6 týdnů, 12 týdnů a 24 týdnů.

Poté budou vyšetření prováděna, pokud to lékař bude pokládat za nutné.

Nesmíte užívat Valdoxan, pokud nemáte v pořádku játra.

Pokud máte problémy s ledvinami, Váš lékař vyhodnotí individuálně, zda je pro Vás bezpečné Valdoxan užívat.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Valdoxan, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) více Valdoxanu, než jste měl(a), nebo pokud například užilo lék náhodně dítě, ihned kontaktujte svého lékaře.

Zkušenosti s předávkováním Valdoxanem jsou omezené, ale zaznamenané příznaky zahrnují bolest v horní části břicha, spavost, únavu, rozrušení, úzkost, napětí, závrať, cyanózu (zmodrání kůže a sliznic) nebo malátnost.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Valdoxan

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pouze pokračujte další dávkou v obvyklém čase.

Kalendář vytištěný na blistru obsahujícím tablety by Vám měl pomoci zapamatovat si, kdy jste užil(a) poslední tabletu Valdoxanu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Valdoxan

Neukončujte léčbu přípravkem Valdoxan, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem.

Pokud si myslíte, že účinek Valdoxanu je příliš silný nebo příliš slabý, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí u každého vyskytnout.

Nežádoucí účinky jsou většinou mírné nebo středně těžké. Většinou se vyskytují během prvních dvou týdnů léčby a obvykle jsou přechodné.

Mezi nežádoucí účinky patří:

- Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než až 1 z 10 lidí): bolest hlavy.
- Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí): závrať, ospalost (spavost), potíže se spaním (insomnie), nevolnost (pocit na zvracení), průjem, zácpa, bolest břicha, bolest v zádech, únava, úzkost, abnormální sny, zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi, zvracení, zvýšení tělesné hmotnosti.
- Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí): migréna, mravenčení prstů na ruce a nohy (parestézie), rozmazané vidění, syndrom neklidných nohou (porucha, která je charakterizována nekontrolovatelným nutkáním pohybovat nohama), zvonění v uších, nadměrné pocení (hyperhidróza), ekzém, svědění, kopřivka, rozrušení, podrážděnost, neklid, agresivní chování, noční můry, mánie/hypománie (viz také „Upozornění a opatření“ v bodě 2), sebevražedné myšlenky nebo chování, zmatenost, snížení tělesné hmotnosti.
- Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí): závažná kožní vyrážka (erytematózní vyrážka), otok obličeje a angioedém (otok obličeje, rtů, jazyka a/nebo hrdla, který může způsobit obtíže s dýcháním nebo s polykáním), zánět jater (hepatitida), žluté zbarvení kůže nebo očního bělma (žloutenka), jaterní selhání*, halucinace, neschopnost zůstat v klidu (kvůli fyzickému a duševnímu neklidu), nemožnost zcela vyprázdnit močový měchýř.

*Bylo hlášeno několik případů, které vedly k transplantaci jater nebo k úmrtí.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Valdoxan uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a na blistru. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Valdoxan obsahuje

- Léčivou látkou je agomelatinum. Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg agomelatinu.
- Pomocnými látkami jsou:
 - monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, povidon K30, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), kyselina stearová, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, hypromelosa, glycerol, makrogol, žlutý oxid železitý (E172) a oxid titaničitý (E171).
 - černý inkoust: šelak, propylenglykol a hlinitý lak indigokarmínu (E132).

Jak přípravek Valdoxan vypadá a co obsahuje toto balení

Valdoxan 25 mg potahované tablety jsou podlouhlé, oranžovožluté tablety s modře vytištěným

„firemním logem“  na jedné straně.

Valdoxan 25 mg potahované tablety jsou dostupné v kalendářních blistrech. Balení obsahují 14, 28, 56, 84 nebo 98 tablet. Balení obsahující 100 potahovaných tablet jsou také dostupné pro nemocniční užití.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francie

Výrobce

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

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

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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

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
GALEPHARMA Ltd
Tel: +(356) 21 247 082

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.