

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Valdoxan 25 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

25 mg agomelatint tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 61,8 mg laktózt tartalmaz (laktóz-monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta [tabletta].

Narancssárga-sárga, hosszúkás 9,5 milliméter hosszú és 5,1 milliméter széles filmtabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Valdoxan major depresszív epizódok kezelésére javallott felnőttek számára.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A javasolt napi adag 25 mg szájon át, az esti lefekvéskor bevéve.

Kéthetes kezelés után – ha a tünetek nem javulnak – a napi adag 50 mg-ra (2 db 25 mg-os tablettá) növelhető, ezt egyszerre, az esti lefekvéskor kell bevenni.

A dózisemelésről szóló döntés előtt mérlegelni kell a transzamináz-szint emelkedés fokozott kockázatát. Az adagot 50 mg-ra emelni csak a beteg egyedi előny/kockázat profiljára alapozva, és a májfunkció monitorozásának szigorú figyelembe vételével szabad.

A kezelés megkezdése előtt minden betegnél májfunkciós vizsgálatokat kell végezni. A kezelés nem kezdhető meg, ha a transzamináz-szint meghaladja a normálérték felső határának háromszorosát (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A kezelés során a transzamináz-szintet időközönként ellenőrizni kell, kb. 3 hét múlva, 6 hét múlva (az akut fázis végén), 12 hét múlva és 24 hét múlva (a fenntartó fázis végén), valamint ezt követően, amikor klinikailag indokolt (lásd még 4.4 pont). A terápiát abba kell hagyni, ha a transzamináz-szint meghaladja a normálérték felső határának háromszorosát (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Az adag emelésekor a májfunkciós vizsgálatokat újra el kell végezni, ugyanolyan időközönként, mint a kezelés kezdetekor.

A kezelés időtartama

A depressziós betegeket a tünetmentesség biztosítása érdekében elegendő ideig, legalább 6 hónapon keresztül kell kezelni.

Váltás SSRI/SNRI antidepresszáns terápiáról agomelatindra

A betegek az SSRI/SNRI antidepresszáns leállítását követően elvonási tüneteket tapasztalhatnak.

A korábbi SSRI/SNRI készítmény alkalmazási előírásában kell megnézni a kezelés leállításának menetét, hogy ez elkerülhető legyen. Az agomelatin adását az SSRI/SNRI dózisének csökkentésével párhuzamosan azonnal el lehet kezdeni (lásd 5.1 pont).

A kezelés abbahagyása

A kezelés abbahagyásakor nem szükséges fokozatosan csökkenteni a gyógyszeradagot.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az agomelatin (25-50 mg/nap) hatásosságát és biztonságosságát idős depressziós betegeknél (<75 év) igazolták. 75 éves vagy idősebb betegeknél a hatásosság nem bizonyított. Emiatt az agomelatin alkalmazása ebben a korcsoportban nem javasolt (lásd 4.4 és 5.1 pont). Az adagolást nem szükséges az életkor függvényében módosítani (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

A megfigyelések szerint az agomelatin farmakokinetikai paraméterei súlyosan károsodott veseműködésű betegeknél nem módosulnak jelentős mértékben. A klinikai adatok azonban korlátozottak olyan esetek tekintetében, amikor az agomelatint súlyos vagy közepesen súlyos mértékben károsodott veseműködésű, major depressziós betegeknél alkalmazzák. Ezért ezeknél a betegeknél az agomelatin felírásakor óvatosan kell eljárni (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Károsodott májműködésű betegek számára az agomelatin ellenjavallt (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Gyermekek születéstől 7 évesnél fiatalabb életkorig

Az agomelatinnak gyermekeknél születéstől 7 évesnél fiatalabb életkorig major depresszív epizódok kezelésének javallata esetén nincs releváns alkalmazása. Nem állnak rendelkezésre adatok.

Gyermekek és serdülők 7-17 éves korig

Az agomelatin biztonságosságát és hatásosságát 7-17 éves gyermekek és serdülők esetében a major depresszív epizódok kezelésében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Valdoxan filmtabletta étkezés közben, vagy attól függetlenül egyaránt bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Károsodott májműködés (azaz cirrhosis vagy aktív májbetegség), vagy a transzamináz-szinteknek a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó értéke (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Erős hatású CYP1A2-gátlók (pl. fluvoxamin, ciprofloxacín) egyidejű alkalmazása (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A májfunkció monitorozása

A forgalomba kerülést követően az agomelatinnal kezelt betegeknél májkárosodással járó eseteket, köztük májelégtelenséget (néhány kivételes esetet jelentettek hepatikus rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél, melyek halállal vagy májtranszplantációval végződtek), a normálérték felső határát tízszeresen meghaladó májenzimszint-emelkedést, májgyulladást és sárgaságot jelentettek (lásd 4.8 pont). Ezek többsége a kezelés első hónapjaiban jelentkezett. A máj károsodása többnyire hepatocellularis jellegű, emelkedett szérum transzamináz-szinttel, ami az agomelatin-kezelés felfüggesztése után általában visszatért a normális értékre.

A kezelés megkezdése előtt elővigyázatosság, a kezelés időtartama alatt pedig szoros követés szükséges minden beteg esetében, különösen akkor, amikor a májkárosodás kockázati tényezői, vagy májkárosodás kockázatával járó gyógyszerek egyidejű szedése fennáll.

- *A kezelés megkezdése előtt*

Az agomelatin-kezelés csak a kockázat/előny gondos mérlegelését követően rendelhető olyan betegeknek, akiknél fennállnak a májkárosodás kockázati faktorai, mint például az

- obesitas, túlsúly, nem alkoholos eredetű zsírmáj, diabetes
- alkoholbetegség és/vagy jelentős mennyiségű alkoholfogyasztás

és az olyan betegeknek, akik egyidejűleg a májkárosodás kockázatával járó gyógyszereket kapnak. Minden betegnél kiindulási májfunkciós vizsgálatot kell végezni, és a kezelés nem kezdhető meg azoknál a betegeknek, akiknél az ALAT és/vagy ASAT kiindulási értéke meghaladja a normálérték felső határának háromszorosát (lásd 4.3 pont). Elővigyázatosság szükséges, ha az agomelatint olyan betegeknek adják, akiknek a transzamináz-szintje már a kezelés előtt emelkedett (a normálérték felső határánál magasabb és legfeljebb annak háromszorosa).

- Májfunkciós vizsgálatok gyakorisága

- a kezelés megkezdése előtt

- majd ezt követően:

- kb. 3 hét múlva,
- kb. 6 hét múlva (az akut fázis végén),
- kb. 12 és 24 hét múlva (a fenntartó fázis végén)
- valamint ezt követően, amikor klinikailag indokolt.

- Az adag emelésekor a májfunkciós vizsgálatokat újra el kell végezni, ugyanolyan időközönként, mint a kezelés kezdetekor.

Minden olyan betegnél, akinek a szérum transzamináz-szintje megemelkedik, a májfunkciós vizsgálatot 48 órán belül meg kell ismételni.

- *A kezelés során*

Az agomelatin-kezelést azonnal meg kell szakítani, ha:

- a betegnél lehetséges májkárosodásra utaló panaszok vagy tünetek mutatkoznak (mint például a sötét vizelet, világos széklet, sárgaság, jobb oldali felhasi fájdalom, új keletű, elhúzódó és ismeretlen hátterű fáradtság).
- a szérum transzamináz-szint emelkedése meghaladja a normálérték felső határának háromszorosát.

Az agomelatin-kezelés felfüggesztését követően a májfunkciós vizsgálatokat egészen addig kell ismételni, amíg a szérum transzamináz-szintek vissza nem térnek a normál értékre.

Gyermekek és serdülők

Az agomelatin nem javasolt depresszió kezelésére 18 évesnél fiatalabb betegeknek, mert hatásosságát és biztonságosságát nem állapították meg. A klinikai vizsgálatok során más antidepresszánsokkal kezelt gyermeknél vagy serdülőknél a placebocsoportban megfigyelték gyakrabban észlelték öngyilkos magatartást (öngyilkossági kísérletet és öngyilkossági gondolatokat), ellenséges viselkedést (mindenekelőtt agressziót, ellenkező magatartást, dühkitörést).

Az agomelatin kapcsán jelentett öngyilkossággal kapcsolatos események csekély száma miatt nem lehet az agomelatin és a placebo között érdemi összehasonlítást végezni. A 25 mg agomelatinnal végzett klinikai vizsgálatok összesített adatai alapján serdülőknél gyakrabban jelentettek öngyilkossággal kapcsolatos eseményeket (3,1%), mint felnőtteknél (1,2%). Lásd alább az „Öngyilkosság/öngyilkossági gondolatok” című részt és a 4.8 pontot.

A klinikai vizsgálatok összesített adatai szerint serdülőknél (6,3%) gyakrabban jelentettek májjal kapcsolatos nemkívánatos eseményeket a felnőttekkel (1,7%) összehasonlítva.

A hosszú távú adatok korlátozottak. Ez magában foglalja a növekedésre, a pubertáskori fejlődésre (lásd 5.1. pont) és a kognitív funkciókra vonatkozó hosszú távú tapasztalatokat.

Idősebbek

Az agomelatin hatásossága 75 éves vagy idősebb betegeknel nem bizonyított, ezért az agomelatint az ebbe a korcsoportba tartozó betegek nem alkalmazhatják (lásd még 4.2 és 5.1 pont).

Demenciában szenvedő idősebb emberek kezelése

Az agomelatin nem alkalmazható major depressziós és demens idős betegek kezelésére, mert biztonságosságát és hatásosságát ezeknél a betegeknel nem igazolták.

Bipoláris betegség/ mánia/ hipománia

A kórelőzményben szereplő bipoláris betegség, mánia vagy hipománia esetén körültekintően kell alkalmazni az agomelatint, és abba kell hagyni az adását, ha a betegnél mániás tünetek jelentkeznek (lásd 4.8 pont).

Öngyilkosság/öngyilkossági gondolatok

Depresszió esetén fokozott az öngyilkossági gondolatok, az önkárosító magatartás és az öngyilkosság (öngyilkossággal kapcsolatos események) megjelenésének veszélye. A kockázat mindaddig fennáll, amíg jelentős remisszió nem következik be. Mivel előfordulhat, hogy a kezelés első néhány hete alatt, vagy még később sem történik javulás, a betegeket állapotuk javulásáig szoros ellenőrzés alatt kell tartani. Általános klinikai tapasztalat, hogy az öngyilkosság veszélye a gyógyulás korai szakaszában fokozódhat.

Azok a betegek, akiknek kórelőzményében öngyilkossággal kapcsolatos események szerepelnek, vagy akiket jelentős mértékben foglalkoztatnak öngyilkossági gondolatok a terápia megkezdése előtt, az öngyilkossági gondolatok és kísérletek fokozott kockázatának vannak kitéve, ezért a kezelés alatt gondos megfigyelést igényelnek. A pszichiátriai betegségben szenvedő felnőttek bevonásával végzett, antidepresszánsokat vizsgáló, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok metaanalízise kimutatta, hogy a 25 évnél fiatalabb betegekben az öngyilkos magatartás kockázata az antidepresszáns szedőkben fokozottabb, mint a placebót szedőkben.

A betegeket, különösen a magas kockázati csoportba tartozókat a gyógyszeres kezelés során gondos felügyelet alatt kell tartani, főként a terápia kezdetén, és a dózismódosításokat követően. A betegeket (és gondviselőiket) figyelmeztetni kell arra, hogy figyeljék a klinikai rosszabbodás, az öngyilkos magatartás vagy öngyilkossági gondolatok, vagy szokatlan magatartásbeli változások bármilyen megjelenését, és ha a felsorolt tünetek valamelyikét észlelik, sürgősen forduljanak orvoshoz.

Kombináció CYP1A2 inhibitorokkal (lásd 4.3 és 4.5 pont)

A CYP1A2 közepesen erős gátlóival (pl. propranolol, enoxacin) az agomelatin csak fokozott körültekintéssel adható együtt, az agomelatin-expozíció növekedhet.

Laktóz-intolerancia

A Valdoxan laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az agomelatint érintő, lehetséges kölcsönhatások

Az agomelatint érintő, lehetséges kölcsönhatások: Az agomelatint elsősorban a citokróm P450 rendszer CYP1A2 (90%) és CYP2C9/19 (10%) izoenzimjei metabolizálják. Az említett izoenzimekkel kölcsönhatásba lépő gyógyszerek hatására csökkenhet vagy növekedhet az agomelatin biohasznosulása. A CYP1A2 működését erőteljesen, a CYP2C9-ét közepes mértékben gátló fluvoxamin nagymértékben hátráltatja az agomelatin metabolizmusát, melynek eredményeként az agomelatin-expozíció 60-szorosra (12-412-szorosra) növekszik.

Az agomelatint ezért ellenjavallt erős hatású CYP1A2-gátlóval (pl. fluvoxaminnal, ciprofloxacinnal) együtt alkalmazni.

Az agomelatin és ösztrogének (mérsékelt CYP1A2 inhibitorok) kombinációja az agomelatin-expozíciót többszörösére növeli. Bár a 800 beteg ösztrogénnel kombinált kezelése során nem észleltek ezzel összefüggő biztonságossági jeleket, a CYP1A2 mérsékelt inhibitoraival (pl. propranolol, enoxacin) való együttadáskor bővebb tapasztalat összegyűléséig indokolt az óvatosság (lásd 4.4 pont). A rifampicin, mint az agomelatin metabolizmusában résztvevő mindhárom citokróm enzim induktora, csökkentheti az agomelatin biohasznosulását.

A dohányzás a CYP1A2 induktora és kimutatták, hogy csökkenti az agomelatin biohasznosulását, különösen erős dohányosoknál (legalább napi 15 szál cigaretta) (lásd 5.2 pont).

Az agomelatin más gyógyszereket befolyásoló, esetleges hatása

Az agomelatin *in vivo* nem serkenti a CYP450 izoenzimek működését. Az agomelatin nem gátolja sem *in vivo* a CYP1A2, sem *in vitro* más CYP450 enzimek működését. Ezért az agomelatin nem módosítja a CYP450 izoenzimrendszer által metabolizált más gyógyszerek expozícióját.

Egyéb gyógyszerek

Az I. fázisú klinikai vizsgálatok nem igazoltak farmakokinetikai vagy farmakodinámiás kölcsönhatásokat olyan gyógyszerekkel, amelyeket a célcsoportban egyidejűleg írhatnak fel az agomelatinnal: benzodiazepinek, lítium, paroxetin, flukonazol és teofilin.

Alkohol

Agomelatin és alkohol kombinálása nem ajánlott.

Elektrosokk kezelés (ECT)

Nincs tapasztalat az agomelatin és ECT egyidejű alkalmazásával kapcsolatban. Állatkísérletek nem mutattak görcskeltő tulajdonságokat (lásd 5.3 pont). Ezt szem előtt tartva valószínűtlen, hogy az agomelatinnal kezelt betegen elvégzett ECT klinikai következményekkel járjon.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttekkel végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az agomelatin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem vagy csak korlátozott mennyiségű információ (kevesebb, mint 300 terhességi vizsgálati eredmény) áll rendelkezésre. Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont). Elővigyázatosságból az agomelatin alkalmazását terhesség alatt ajánlatos kerülni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az agomelatin vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiás / toxikológiai adatok az agomelatin illetve metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Az agomelatin alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A patkányon és nyúlra elvégzett reprodukciós vizsgálatok nem igazolták, hogy az agomelatin befolyásolná a fertilitást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Valdoxan nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Tekintettel arra, hogy a szédülés és aluszékonyság gyakori mellékhatás, a betegek figyelmét fel kell hívni, hogy a gépjárművezetéshez, ill. a gépek kezeléséhez szükséges képességeiket illetően legyenek körültekintőek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az észlelt mellékhatások általában enyhék vagy közép súlyosak voltak, és a kezelés első két hetében jelentkeztek. A leggyakoribb mellékhatások a fejfájás, az émelygés és szédülés voltak.

A mellékhatások rendszerint átmenetiek voltak, és általában nem vezettek a terápia megszakításához.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázatban a felnőttekkel végzett placebo- és aktív kontrollos vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások kerültek feltüntetésre.

Az alábbi mellékhatások a következő megállapodásnak megfelelően kerülnek felsorolásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). A gyakoriságok nincsenek placebóra korrigálva.

Szervrendszer	Gyakoriság	Preferált kifejezés
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Szorongás
		Szokatlan álmok*
	Nem gyakori	Öngyilkossági gondolatok és viselkedés (lásd 4.4 pont)
		Agitáció és azzal összefüggő tünetek* (mint pl. irritáció és nyugtalanság)
		Agresszió*
		Rémálmok*
		Mánia/hipománia*
		Ezek a tünetek az alapbetegség következményei is lehetnek (lásd 4.4 pont)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Zavart állapot*
		Hallucinációk*
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Fejfájás
		Szédülés
		Aluszékonyság
	Nem gyakori	Álmatlanság
		Migrén
		Paraesthesia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Nem gyakori	Nyugtalan láb szindróma*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Akathisia*
		Homályos látás
		Tinnitus*
		Emelygés
		Hasmenés

		Székrekedés
		Hasfájás
		Hányás*
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	Emelkedett GOT- és/vagy GPT-érték (klinikai vizsgálatokban, a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó GOT- és/vagy GPT-érték növekedést figyeltek meg a 25 mg agomelatinnal kezelt betegek 1,2%-ánál, 50 mg esetén 2,6%-ánál, szemben a placebóval kezelt betegek 0,5%-ával).
	Nem gyakori	Emelkedett gamma-glutamil-transzferáz (a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó)
	Ritka	Hepatitis
		Emelkedett alkalikus foszfatáz* (a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó)
		Májelégtelenség* (1)
		Sárgaság*
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		
	Nem gyakori	Fokozott verejtékezés
		Ekcéma
		Pruritus*
		Urticaria*
	Ritka	Erythemás bőrkiütés
Arcödéma, angioödéma		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	Hátfájás
	Nem gyakori	Myalgia*
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Ritka	Vizeletretenció*
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Kimerültség
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Súlynövekedés *
	Nem gyakori	Súlycsökkenés*

* A spontán bejelentésekből felismert mellékhatások gyakoriságát a klinikai vizsgálatokból becsülték meg.

(1) Néhány kivételes esetet jelentettek hepatikus rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél, melyek halállal vagy májtranszplantációval végződtek.

Gyermekek és serdülők

Összesen 80, 7 évesnél idősebb, 12 évesnél fiatalabb, közepesen súlyos vagy súlyos major depressziós zavarban szenvedő gyermeket és 319, 12-17 éves gyermeket és serdülőt kezeltek agomelatinnal egy kettős vak, aktív- (fluoxetin) és placebokontrollos vizsgálat keretében.

Általánosságban a 25 mg agomelatin biztonságossági profilja serdülőknél a pivotális vizsgálatban (kettős vak vizsgálat kontrollós része) hasonló volt a felnőttekéhez, kivéve, hogy hányinger gyakrabban jelentkezett serdülőknél (13,3%), mint felnőtteknél (6,3%).

Az agomelatinnal végzett klinikai vizsgálatok összesített adatai azt mutatják, hogy (bármilyen okból kialakuló) mellékhatások vagy súlyos mellékhatások gyakrabban jelentkeztek serdülőknél, mint felnőtteknél (a betegek 67,2; illetve 60,4 százaléka jelentett legalább egy mellékhatást, míg 10,4; illetve 3,5 százalék jelentett legalább egy súlyos mellékhatást).

Serdülőknél gyakrabban (6,3%) jelentettek májjal kapcsolatos nemkívánatos eseményeket a felnőttekkel (1,7%) összehasonlítva. Öngyilkossággal kapcsolatos eseményeket (például öngyilkos magatartás, öngyilkossági gondolatok, öngyilkossági kísérlet és önkárosítás) gyakrabban jelentettek serdülőknél (3,1%, 10 jelentett esemény 6 betegnél), mint felnőtteknél (1,2%, 66 jelentett esemény 65 betegnél) (lásd 4.4 pont).

A 25 mg agomelatin serdülőknél történő hosszú távú alkalmazására vonatkozó biztonságossági adatok korlátozottak. Ez magában foglalja a növekedésre, a pubertáskori fejlődésre (lásd 5.1. pont) és a kognitív funkciókra vonatkozó hosszú távú tapasztalatokat.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

Az agomelatin túladagolásával kapcsolatosan kevés a tapasztalat. Az agomelatin-túladagolásból származó tapasztalat során epigastriális fájdalmat, álmoságot, fáradtságot, agitációt, szorongást, feszültséget, szédülést, cianózist és rossz közérzetet jelentettek.

Egy személy, aki 2450 mg agomelatint vett be, spontán gyógyult, szív- és érrendszeri és biológiai rendellenességek nélkül.

Kezelés

Az agomelatin specifikus antidótuma nem ismert. Túladagolás esetén a klinikai tüneteket kezelni és a beteg állapotát szokásos módon monitorozni kell. Egy specializált környezetben végzett utókezelés ajánlott.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Pszichoanaleptikumok, egyéb antidepresszánsok, ATC kód: N06AX22

Hatásmechanizmus

Az agomelatin melatonerg (MT₁- és MT₂-receptor) agonista, ill. 5-HT_{2C}-receptor antagonistá hatású. Kötődési vizsgálatok alapján, az agomelatin nem befolyásolja a monoamin-felvételt, ill. nincs affinitása az α- vagy β-adrenerg, hisztaminerg, kolinerg, dopaminerg, ill. benzodiazepin receptorokhoz.

Az agomelatin reszinkronizálja a circadián ritmust a megszakított circadián ritmusú állat-modellekben. Az agomelatin a frontális agykéregben szelektíven fokozza a noradrenalin és dopamin felszabadulását, és nincs hatással az extracelluláris szerotonin-szintre.

Farmakodinámiás hatások

Az agomelatin antidepresszáns-szerű hatását a depresszió állatmodelljeiben – pl. „tanult tehetetlenség” (learned helplessness), „reménytelenség” (despair), és enyhe, idült stressz-tesztekkel –, továbbá a diurnális ritmus deszinkronizációján alapuló, ill. stressz- és szorongásfüggő modellekben bizonyították.

Emberben az agomelatin pozitív fáziseltoló hatású. Alvásfázis előrehozást, testhőmérséklet-csökkenést és melatonin felszabadulást indukál.

Klinikai hatásosság és biztonságosság felnőtteknél

Az agomelatin major depresszió esetén mutatott hatásosságát és biztonságosságát egy 7900, Valdoxan-nal kezelt beteg bevonásával végzett klinikai programban vizsgálták. Tíz placebo-kontrollos vizsgálatot végeztek az agomelatin rövid távú hatásosságának vizsgálatára major depresszióban felnőtteknél fix dózissal és/vagy dózis-feltitrlás alkalmazásával. A kezelés végén (6-8 hét után) a 25-50 mg agomelatin jelentős hatásosságot mutatott a tíz rövidtávú, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat közül hatban. Az elsődleges végpont a HAMD-17 pontszámában bekövetkezett, a kiindulási értékhez viszonyított változás volt. Két vizsgálatban az agomelatin nem tért el a placebótól, ahol az aktív kontroll, a paroxetin vagy fluoxetin, elemzés-szenzitivitást mutatott. A vizsgálatokban az agomelatint nem hasonlították össze közvetlenül a paroxetinnel és a fluoxetinnel, mivel ezeket a hatóanyagokat csak a vizsgálatok elemzés-szenzitivitásának biztosítása érdekében alkalmazták. Két másik vizsgálatban nem lehetett következtetéseket levonni, mert az aktív kontrollok, a paroxetin vagy a fluoxetin, nem különböztek a placebótól. Mindazonáltal ezekben a vizsgálatokban nem volt megengedett az agomelatin ill. a paroxetin vagy fluoxetin kezdő dózisének emelése még akkor sem, ha a klinikai válasz nem volt megfelelő.

A hatásosság a súlyosabb depresszióban szenvedő betegeknél (kiindulási HAM-D ≥ 25) is megfigyelhető volt, minden pozitív placebo-kontrollos vizsgálatban.

A válaszarány statisztikailag szignifikánsan nagyobb volt agomelatin, mint placebo esetén.

Hét, depressziós felnőttek heterogén csoportjainak részvételével végzett hatásossági vizsgálatból hat esetében nagyobb hatásosság (superiority, 2 vizsgálatban) vagy azonos hatásosság (non-inferiority, 4 vizsgálatban) igazolódott SSRI/SNRI (szertralin, eszitalopram, fluoxetin, venlafaxin vagy duloxetin) szerekkel összehasonlítva. Az antidepresszáns hatást mind elsődleges, mind másodlagos végpontként a HAMD-17 pontszámmal értékelték.

Egy relapszus-prevenációs vizsgálatban az antidepresszáns hatásának megmaradását igazolták. A naponta egyszer 25-50 mg agomelatinnal 8-10 hétig kezelt, akut kezelésre reagáló betegeket további 6 hónapos, naponta egyszer 25-50 mg agomelatin-kezelésre vagy placebo-kezelésre randomizálták. A naponta egyszer 25-50 mg agomelatin statisztikailag szignifikánsan jobb volt, mint a placebo ($p=0,0001$) az elsődleges hatékonysági végpont, a depresszió kiújulásának megelőzése tekintetében, amit a kiújulásig eltelt idővel mértek. A kiújulás incidenciája a 6-hónapos, kettős-vak követési időszakban 22% volt agomelatin és 47% a placebo esetén.

Az agomelatin a napközbeni éberséget és a memóriát nem befolyásolja egészséges önkénteseknél. Depressziós betegeknél a 25 mg agomelatin-kezelés fokozta a lassú hullámú alvást, de nem volt hatással a REM (gyors szemmozgás) alvás mennyiségére vagy a REM latenciájára. A 25 mg agomelatin csökkentette az elalvásig eltelt időt és javította a minimális szívfrekvenciát. A kezelés első hetétől kezdődően csökkent az elalvásig eltelt idő és jelentősen javult az alvás minősége anélkül, hogy napközben kábaság lépett volna fel, a betegek értékelése szerint.

Egy összehasonlító vizsgálat szerint, amit remisszióban lévő depressziós betegek részvételével végeztek, a venlafaxinnal összehasonlítva agomelatin adásakor egy (statisztikailag nem szignifikáns) számszerű trend mutatkozott a ritkábban fellépő szexuális diszfunkció irányában, ami a SEXFX (Sex Effects Scale) skála nemi izgalom és orgazmus pontszámaiban tükröződött. Az ASEX (Arizona Sexual Experience Scale) kérdőívvel végzett vizsgálatok eredményeinek összevont elemzése alapján, az agomelatin nem járt szexuális működészavarral. Egészséges önkénteseknél az agomelatin a paroxetinnel szemben megtartotta a szexuális működést.

Klinikai vizsgálatokban az agomelatin nem volt hatással a szívfrekvenciára és a vérnyomásra.

Egy, a kezelés félbeszakítása után fellépő panaszok és tünetek előfordulását a DESS (Discontinuation Emergent Signs & Symptoms) kérdőív segítségével, remisszióban lévő depressziós betegeken értékelő vizsgálat megállapítása szerint az agomelatin-kezelés hirtelen abbahagyása után nem jelentkeznek elvonási tünetek.

Az agomelatin az egészséges önkéntesekkel elvégzett vizsgálatokban egy speciális vizuális analóg skálával vagy az Addiction Research Center Inventory (ARCI) 49 ellenőrző listájával mérve nem okozott függőséget.

Egy 8 hetes, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban az agomelatin napi 25-50 mg-os alkalmazása idős depressziós betegeknél (≥ 65 év, $N=222$, melyből 151 beteget kezeltek agomelatinnal) az

elsődleges végpont, a HAM-D összpontszám 2,67 pontos, statisztikailag szignifikáns különbséget mutatott. A terápiás válaszadási arányok elemzése az agomelatinra nézve volt kedvezőbb. Nem volt megfigyelhető a javulás nagyon idős betegeknél (≥ 75 év, $N=69$, melyből 48 beteget kezeltek agomelatinnal). Az agomelatin tolerálhatósága idős betegekben hasonló volt a fiatalabb felnőtteknél észlelthez.

Egy specifikus kontrollós, 3 hetes klinikai vizsgálatot végeztek major depresszióban szenvedő betegek részvételével, akik állapota paroxetin (egy SSRI), illetve venlafaxin (egy SNRI) mellett nem megfelelően javult. Ha ezekről az antidepresszánsokról agomelatinra váltottak, elvonási tünetek léptek fel az SSRI vagy SNRI kezelés leállítását követően, akár hirtelen, akár fokozatosan történt a korábbi gyógyszer leállítása. Ezek az elvonási tünetek összetéveszthetők az agomelatin korai előnyös hatásainak az elmaradásával.

Azon betegek aránya, akiknél legalább egy elvonási tünet jelentkezett az SSRI/SNRI leállítását követő héten, alacsonyabb volt a hosszú idő alatt, fokozatosan csökkentett dózissal kezelt csoportban (a korábbi SSRI/SNRI fokozatos csökkentése 2 hét alatt), mint a rövid idő alatt, fokozatosan csökkentett dózissal kezelt (a korábbi SSRI/SNRI fokozatos csökkentése 1 hét alatt) vagy a hirtelen váltó (hirtelen leállítás) csoportban: sorrendben 56,1%, 62,6% és 79,8%.

Gyermekek és serdülők

Az agomelatin kétféle adagjának (10 mg és 25 mg) hatásosságát és biztonságosságát a kizárólag pszichológiai terápiára nem reagáló, közepesen súlyos és súlyos major depresszív epizódokban szenvedő betegek kezelésében egy 12 hetes, randomizált, kettős vak, placebokontrollós, parallel csoportos vizsgálatban értékelték (lásd 4.2 pont). A vizsgálatba fluoxetint is bevezettek (napi 10 mg, ami potenciálisan napi 20 mg-ra emelhető) a szenzitivitás biztosítása érdekében.

A DSM-IV szerint közepesen súlyos és súlyos depresszióban szenvedő betegeket ($N=400$, amelyből 80, 7 évesnél idősebb, 12 évesnél fiatalabb gyermek és 320, 12-17 éves gyermek és serdülő) randomizáltak 10 mg agomelatinnal ($N=102$, köztük 81 serdülő), 25 mg agomelatinnal ($N=95$, köztük 76 serdülő), placeboval ($N=103$, köztük 82 serdülő) vagy fluoxetinnel ($N=100$, köztük 81 serdülő) történő kezelésre.

A beválogatást megelőzően a betegek nem reagáltak pszichoszociális terápiára. A kettős vak periódus alatt a betegek havonta kaptak pszichoszociális tanácsadást (4., 8. és 12. hét).

Az elsődleges végpont a felülvizsgált Gyermekdepresszió Értékelő Skála (Children's Depression Rating Scale - Revised (CDRS-R)) szerinti, a kiindulási és a 12. heti nyers összpontszámok közötti, háromtényezős ANCOVA segítségével korrigált különbség volt. A 45 vagy a feletti nyers pontszám a vizsgálatba történő beválogatás előfeltétele volt. A CDRS-R szerinti értékelést a kiválasztási vizit alkalmával, a beválasztáskor, majd ezt követően minden vizit alkalmával (vagyis a kettős vak periódusban az 1., 2., 4., 8. és 12. héten) elvégezték.

A fő másodlagos végpontok a Klinikai Globális Összbenyomás Javulásskála és Súlyosságskála (Clinical Global Impression – Severity of Illness (CGI-S), Improvement (CGI-I)) és a Serdülő Depresszió Értékelő Skála (Adolescent Depression Rating Scale (ADRS)) összpontszámok voltak.

A teljes vizsgált populációban a betegek többsége nő volt (62,5%), az életkor mediánja 14,0 (tartomány: 7-17). A betegek többségének már volt depressziós epizódja (71,5%). A DSM-IV-TR alapján a depressziós epizódot a betegek 61,8%-nál közepesen súlyosnak, míg 38,3%-ánál súlyosnak (pszichotikus tünetek nélkül) értékelték. A jelenlegi epizód átlagos időtartama $143,4 \pm 153,2$ nap volt, a medián időtartam 96 nap (tartomány 29-től 1463 napig).

Ami a társbetegségeket illeti, a teljes vizsgált populáció mintegy 6%-a szenvedett generalizált szorongási zavarban, 7%-a szociális szorongási zavarban és 2%-a szeparációs szorongási zavarban.

A CDRS-R nyers pontszám elsődleges végpontjára vonatkozó eredmények a kiindulási értéktől a kiindulási érték utáni utolsó értékhez viszonyított változásban kifejezve a teljes populációra vonatkozóan a különbség 4,22; 95%-os CI [0,63; 7,82] volt a 25 mg agomelatin és a placebót kapó csoportok között. A serdülő alcsoportban a becsült csoportok közti különbség 5,22; (95%-os CI [1,03; 9,40]) volt a 25 mg agomelatin javára a placebohoz képest.

A másodlagos végpontokat illetően a Klinikai Globális Összbenyomás Javulásskála és Súlyosságskála (Clinical Global Impression – Severity of Illness (CGI-S), Improvement (CGI-I)) esetében egyik karon sem figyeltek meg jelentős különbségeket. Az ADRS pontszám átlagos különbsége a 25 mg agomelatin-csoport és a placebocsoport között 4,07; 95%-os CI [0.68; 7.46] volt.

A 12 hetes kettős vak periódust követően a betegeknek lehetőségük volt a vizsgálat folytatására egy választott, nyílt elrendezésű, 21 hónapos időszakra kiterjesztett vizsgálatban, ahol 10 mg vagy 25 mg agomelatin-t kaptak. Ezt az időszakot azonban nem relapszus-prevenációs vizsgálatnak tervezték, és minden beteg rugalmas adag agomelatin-t kapott. A 12. hetet követő hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó hasznos adatok korlátozottak.

A pubertás státuszt a Tanner-féle stádiumok alapján értékelték. Bár a rendelkezésre álló adatok korlátozottak, ezek nem utalnak arra, hogy az agomelatin hatással lenne a fejlődésre a Tanner-féle stádiumokat figyelembe véve.

A biztonságosságra vonatkozó további információkért lásd a 4.4 és 4.8 pontot.

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a gyermekek al csoportjára vonatkozóan (7-11 éves kor, összesen 80 beteg) a betegek alacsony száma miatt (lásd 4.2 pont). Gyermekeknél az átlagos CDRS-R nyers összpontszám változása a rövid távú fázis végén abszolútértékben kisebb volt a 25 mg agomelatin-csoportban ($-17,1 \pm 13,3$) a placebocsoportéhoz ($-19,0 \pm 18,3$) viszonyítva.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás és biohasznosulás

A szájon át adott agomelatin rövid idő alatt és nagymértékben ($\geq 80\%$) felszívódik a tápcsatornából. Abszolút biohasznosulása alacsony (a szájon át alkalmazott terápiás adag kevesebb, mint 5%-a) és jelentős inter-individuális ingadozást mutat. Biohasznosulása nőknél nagyobb, mint férfiaknál. A biohasznosulást fogamzásgátló tabletták szedése növeli, a dohányzás pedig csökkenti. Plazmakoncentrációja a gyógyszerbevétele követő 1-2 órán belül tetőzik.

A terápiás dózistartományban a szisztémás agomelatin-expozíció a dózissal arányosan fokozódik. Nagyobb dózisok adása után a first-pass effektus telítődése észlelhető.

Az étkezés (szokványos vagy nagy zsírtartalmú táplálék elfogyasztása) nem befolyásolja a biohasznosulást vagy a felszívódás ütemét. A variabilitás magas zsírtartalmú ételek fogyasztása esetén nő.

Eloszlás

Az egyensúlyi eloszlási térfogat kb. 35 liter. A plazmafehérje-kötődés mértéke a szérumszinttől függetlenül 95% és ez az életkor előrehaladtával, ill. a veseműködés károsodása esetén sem változik; de a szabad frakció károsodott májműködésű betegeknél kétszeres.

Biotranszformáció

A szájon át adott agomelatin gyorsan metabolizálódik, elsősorban a májban a CYP1A2-n keresztül; a CYP2C9 és CYP2C19 izoenzimek is érintettek, de szerepük kisebb.

A fő metabolitok, a hidroxilezett és demetilált agomelatin, nem aktívak, gyorsan konjugálódnak és a vizelettel eliminálódnak.

Elimináció

Az elimináció gyors, a felezési idő a plazmában átlagosan 1-2 óra. Az agomelatin clearance-e jelentős (kb. 1100 ml/perc) és döntően metabolikus.

A kiválasztás főként (80%-ban) a vizelettel történik, metabolitok alakjában, míg a vizeletből változatlan formában visszanyerhető vegyület mennyisége elhanyagolható.

A farmakokinetikai jellemzők ismételt adagolás után sem változnak.

Vesekárosodás

Súlyosan károsodott veseműködésű betegeknél (n=8, egyszeri 25 mg) nem észlelték a farmakokinetikai paraméterek jelentős módosulását, de fokozott körültekintéssel kell eljárni súlyosan vagy közepesen súlyosan károsodott veseműködésű betegeknél, mert ebben a betegcsoportban korlátozott klinikai adat áll rendelkezésre (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe fokú (Child-Pugh „A” típusú), ill. közép súlyos (Child-Pugh „B” típusú) májkárosodásban szenvedő betegeket 25 mg agomelatinnal kezelve a szisztémás expozíció mértéke jelentősen (sorrendben 70-szeresen és 140-szeresen) meghaladta a hasonló életkorú, testtömegű és dohányzási szokásokkal rendelkező, ép májműködésű önkénteseknél észleltet (lásd 4.2, 4.3 és 4.4 pont).

Idősek

Egy idős betegek (≥ 65 év) részvételével végzett farmakokinetikai vizsgálat azt mutatta, hogy a 25 mg-os adag alkalmazása mellett az átlagos AUC 4-szer, az átlagos C_{max} pedig 13-szor magasabb volt a ≥ 75 éves betegeknél, mint a <75 éves betegeknél.

Az 50 mg-mal kezelt betegek száma túl alacsony volt bármilyen következtetés levonásához. Idős betegek esetében nincs szükség a dózis módosítására.

Gyermekek és serdülők

Az agomelatin farmakokinetikáját 60 gyermeknél és 166 serdülőnél vizsgálták, akik 1 mg és 25 mg közötti napi adagokat kaptak. A legtöbb adat a nyálban mért koncentráción alapszik és az agomelatin plazmaexpozíciója gyermekeknél és serdülőknél nagymértékben nem karakterizált. A felnőttekhez hasonlóan a farmakokinetika inter-individuális ingadozása jelentős. A rendelkezésre álló gyermekekre és serdülőkre vonatkozó adatok arra utalnak, hogy jelentős az átfedés a felnőtteknél 25 mg agomelatin adagot követően megfigyelt expozíciós tartományokkal.

Etnikai csoportok

Nincsenek adatok arra vonatkozóan, hogy a rassz befolyásolja-e az agomelatin farmakokinetikáját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egereknél, patkányoknál és majmoknál nagy dózisok egyszeri, ill. ismételt adagolása után szedatív hatást figyeltek meg.

Rágcsálókban az agomelatin 125 mg/kg/nap dózisban adva erőteljesen indukálta a CYP2B, ill. közepes mértékben a CYP1A és CYP3A izoenzimek működését. Majmoknál ugyanakkor 375 mg/kg/nap dózis esetén a CYP2B és a CYP3A izoenzimek indukciója csak csekély volt. Az ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban sem rágcsálókban, sem majmokban nem észleltek hepatotoxicitást.

Vemhes patkányban az agomelatin bejut a placentába és a magzatba.

A patkányon és nyúlban elvégzett reprodukciós vizsgálatok során nem észlelték, hogy az agomelatin befolyásolná a fertilitást, az embrio-foetalis, ill. a pre- és postnatalis fejlődést.

Számos különböző, standard, *in vitro* és *in vivo* genotoxicitási teszt eredménye alapján az agomelatin nem rendelkezik mutagén vagy klasztogén potenciállal.

A karcinogenitási vizsgálatok során a terápiás adag legalább 110-szeresének megfelelő dózisban adott agomelatin hatására patkányban és egérben megnőtt a májtumorok gyakorisága. A májtumor kialakulása minden bizonnyal a speciálisan a rágcsálókra jellemző enzimindukcióval függ össze. A patkányokban megfigyelt benignus emlő-fibroadenomák gyakorisága az expozíció fokozódásával nőtt (a terápiás dózishoz képest fellépő expozíció 60-szorosa), de a kontrollnál mért tartományon belül maradt.

A farmakológiai biztonságossági vizsgálatok eredményei alapján az agomelatin nem befolyásolja a hERG (human Ether à-go-go Related Gene) csatornák ionáramlását, ill. kutyában a Purkinje-sejtek akciós potenciálját. Egérben és patkányban az agomelatin 128 mg/kg ip. dóziséig nem bizonyult görcskeltő hatásúnak.

Az agomelatin nem volt hatással a fiatal állatok viselkedésére, vizuális és reprodukciós funkcióira. A farmakológiai tulajdonságokkal összefüggésben álló, kismértékű, nem dózisfüggő testsúlycsökkenést,

valamint a hím állatok reproduktív szervrendszerére kifejtett kisebb, a reproduktív teljesítményt nem károsító hatásokat figyelték meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

- laktóz-monohidrát
- kukoricakeményítő
- povidon K30
- „A” típusú karboximetil-keményítő-nátrium
- sztearinsav
- magnézium-sztearát
- vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Filmbevonat:

- hipromellóz
- sárga vas-oxid (E172)
- glicerin
- makrogol (6000)
- magnézium-sztearát
- titán-dioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium/PVC buborékcsoomagolás dobozban.

14, 28, 56, 84 és 98 db filmtablettát tartalmazó naptárjelzéses csomagolás.

100 db filmtablettát tartalmazó naptárjelzéses csomagolás kórházi felhasználásra.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. február 19.

A forgalomba hozatali engedély utolsó megújításának dátuma: 2018. december 12.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

ÉÉÉÉ/HH

A készítményről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Les Laboratoires Servier Industrie, 905, route de Saran - 45520 Gidy, Franciaország
Servier (Ireland) Industries Ltd, Gorey Road – Arklow - Co. Wicklow, Írország
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A., ul. Annopol 6b - 03-236 Warszawa, Lengyelország
Laboratorios Servier, S.L, Avda. de los Madroños, 33 -28043 Madrid, Spanyolország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a tagállamban megkezdődő forgalomba hozatal előtt az egészségügyi szakembereknek szóló felírási tájékoztató formáját és tartalmát egyeztetni a nemzeti hatósággal.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja biztosítja, hogy a forgalmazás megkezdésekor és azt követően is az alábbiakat tartalmazó, frissített oktatási anyagok a Valdoxan-t várhatóan felíró vagy alkalmazó minden orvosnak rendelkezésére álljanak:

- Alkalmazási előírás;
- Egészségügyi szakembereknek szóló felírási tájékoztató, beleértve a máj ellenőrzési tervet is.

Az „Egészségügyi szakembereknek szóló felírási tájékoztató” az alábbi lényeges pontokat tartalmazza:

- A betegeket tájékoztatni kell a transzamináz-szintek emelkedésének kockázatáról, a májkárosodás kockázatáról és az erős CYP 1A2 inhibitorokkal (pl. fluvoxamin, ciprofloxacín) való kölcsönhatásokról.
- Minden betegnél májfunkciós próbákat kell végezni: a kezelés megkezdése előtt, majd bizonyos időközönként: kb. 3 hét elteltével, 6 hét elteltével (az akut fázis végén), 12 hét elteltével és 24 hét elteltével (a fenntartó fázis végén), valamint ezt követően, amikor klinikailag indokolt.
- Minden betegnél, akinél dózisemelés történt, újra el kell végezni a májfunkciós vizsgálatokat, ugyanolyan időközönként, mint a kezelés megkezdésekor.
- Kóros májfunkcióra utaló klinikai tünetek megjelenésekor követendő útmutatások.
- Kóros májfunkciós teszteredmények esetén követendő útmutatások.
- A kezelés előtt emelkedett transzamináz (a normálérték felső határánál magasabb és legfeljebb annak háromszorososa) szinttel rendelkező betegek kezelése során elővigyázatosság szükséges.
- Májkárosodás rizikó faktoraival (pl. az obezitás/ túlsúly/ nem alkoholos eredetű zsírmáj, cukorbetegség, alkoholbetegség és/vagy jelentős mennyiségű alkoholfogyasztás vagy olyan gyógyszerek szedése, amelyek fokozzák a májkárosodás kockázatát) rendelkező betegeknek való felíraskor elővigyázatosság szükséges.
- A károsodott májműködéssel (azaz cirrhosisal vagy aktív májbetegséggel) kapcsolatos ellenjavallat.
- A normálérték felső határának háromszorosát meghaladó transzamináz-szintekkel rendelkező betegek vonatkozó ellenjavallat.
- Az egyidejűleg potens CYP1A2 inhibitorokkal kezelt betegek vonatkozó ellenjavallat.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a tagállamban a betegnek szóló tájékoztató formáját és tartalmát egyeztetni a nemzeti hatósággal.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja biztosítja, hogy a Valdoxan-t várhatóan felíró vagy használó minden orvosnak rendelkezésére álljon betegeknek szóló tájékoztató, amit a Valdoxan-kezelésben részesülő betegeknek oda tudnak adni.

A betegeknek szóló tájékoztató az alábbi lényeges pontokat tartalmazza:

- Információk a májkárosító hatás kockázatáról és a májkárosodás klinikai jeleiről.
- Májműködés monitorozási tervére vonatkozó útmutató.
- Emlékeztető a vérvételek időpontjáról.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Faltkarton

1. A GYÓGYSZER NEVE

Valdoxan 25 mg filmtabletta
agomelatin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg agomelatint tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információkért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 db filmtabletta
28 db filmtabletta
56 db filmtabletta
84 db filmtabletta
98 db filmtabletta
100 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Valdoxan 25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Buborékcsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Valdoxan 25 mg filmtabletta
agomelatin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Les Laboratoires Servier

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Valdoxan 25 mg filmtabletta agomelatin

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik (lásd 4. pont).

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Valdoxan és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Valdoxan szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Valdoxan-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Valdoxan-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Valdoxan és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Valdoxan hatóanyagként agomelatin-t tartalmaz. Ez az antidepresszánsoknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik, és Ön a depressziója kezelésére kapta a Valdoxan filmtablettát.

A Valdoxant felnőtteknél alkalmazzák.

A depresszió egy állandó kedélyállapot-zavar, ami a mindennapi életvitelt korlátozza. A depresszió tünetei személyenként eltérőek, de gyakran észlelhető mélységes levertség, értéktelenség érzése, a kedvenc foglalatosságok iránti érdeklődés elvesztése, alvászavarok, lassultság érzése, szorongás érzése, testsúlyváltozás.

A Valdoxantól várható előnyös hatás, hogy csökkenti és fokozatosan megszünteti a depressziója miatt fennálló tüneteket.

2. Tudnivalók a Valdoxan szedése előtt

Ne szedje a Valdoxan-t

- ha allergiás az agomelatinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- **ha a mája nem működik megfelelően (májkárosodás esetén);**
- ha fluvoxamint (szintén a depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszer) vagy ciprofloxacint (egyfajta antibiotikum) szed.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Bizonyos körülmények esetén a Valdoxan nem feltétlenül megfelelő gyógyszer az Ön számára:

- Ha olyan gyógyszert szed, amelyről ismert, hogy hatással van a májra. Kérje ki kezelőorvosa tanácsát, hogy melyek ezek a gyógyszerek.
- Ha Ön kövér vagy túlsúlyos, kérjen tanácsot kezelőorvosától.
- Ha Ön cukorbeteg, kérjen tanácsot kezelőorvosától.
- Ha a kezelés előtt magas a májenzimek szintje az Ön vérében, akkor kezelőorvosa mérlegeli, hogy a Valdoxan megfelel-e az Ön számára.
- Ha ún. bipoláris betegsége van, vagy ha korábban előfordultak már Önnél vagy a kezelés alatt alakulnak ki mániás tünetek (kórosan felfokozott izgatottság és érzelmek időszaka), tájékoztassa

kezelőorvosát, mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, vagy ha folytatni szeretné a szedését (lásd még „Lehetséges mellékhatások” cím alatt a 4. pontban).

- Szellemi hanyatlás (demencia) esetén, a kezelőorvos egyedi mérlegelés alapján dönti el, hogy a Valdoxan alkalmazása megfelelő-e az Ön számára.

Valdoxan-kezelés alatt:

Teendők a potenciálisan súlyos, májat érintő problémák elkerülése érdekében:

- A **kezelése megkezdése előtt** a kezelőorvosának ellenőriznie kellett, hogy az Ön mája megfelelően működik-e. A betegek egy részénél előfordulhat, hogy a Valdoxan-kezelés során vérükben megemelkedik a májenzimek mennyisége. Emiatt ellenőrző vérvizsgálatok szükségesek a következő időpontokban:

	kezelés előtt vagy az adag emelésekor	kb. 3 hét múlva	kb. 6 hét múlva	kb. 12 hét múlva	kb. 24 hét múlva
Vérvétel	✓	✓	✓	✓	✓

- Kezelőorvosa ezen vizsgálatok eredményét mérlegelve dönt majd a Valdoxan-kezelés folytatásáról vagy leállításáról (lásd még a 3. pontban: „Hogyan kell szedni a Valdoxan-t?”).

Figyeljen azokra a panaszokra és tünetekre, amik arra utalhatnak, hogy a mája nem működik megfelelően

- Ha a májbetegségekre utaló alábbi tünetek valamelyikét észleli, sürgősen forduljon orvoshoz: **szokatlanul sötét vizelet, világos széklet, sárgás bőr/szemek, fájdalom a has jobb felső részében, szokatlan fáradtság (különösen, ha az előző tünetek valamelyikével együtt jelentkezik), aki lehet, hogy azt tanácsolja Önnek, hogy hagyja abba a Valdoxan szedését.**

A Valdoxan hatását 75 éves és idősebb betegeknél nem igazolták. A Valdoxan ezért nem alkalmazható ezeknél a betegeknél.

Öngyilkossági gondolatok és depressziójának súlyosbodása

Ha Ön depresszióval és/vagy szorongással járó betegségben szenved, előfordulhatnak önkárosító vagy öngyilkos gondolatai. Ezek gyakoribbak lehetnek az antidepresszáns kezelés kezdeti szakaszában, mert ezeknél a gyógyszereknél a hatás kialakulásához időre van szükség. Ez általában két hét, de olykor hosszabb időbe is telhet.

Nagyobb valószínűséggel lehetnek ilyen gondolatai:

- Ha korábban voltak már öngyilkossági vagy önkárosító gondolatai.
- Ha Ön egy fiatal felnőtt. Klinikai vizsgálatokból származó információk szerint az antidepresszánsokkal kezelt, pszichiátriai betegségben szenvedő fiatal felnőttek (25 évnél fiatalabbak) esetén magasabb az öngyilkos magatartás kialakulásának veszélye.

Ha bármikor önkárosító vagy öngyilkossági gondolatai támadnak, azonnal keresse fel kezelőorvosát, vagy menjen kórházba.

Hasznos lehet, ha egy rokonának vagy közeli barátjának beszámol depressziójáról vagy szorongásos betegségéről, és megkéri, hogy olvassák el ezt a betegájékoztatót. Megkérheti őket, hogy közöljék Önnel, ha úgy gondolják, hogy depressziója, vagy szorongása súlyosbodott, vagy ha az Ön magatartásában bekövetkező változások aggasztóak.

Gyermekek és serdülők

Adatok hiányában a Valdoxan alkalmazása nem javasolt 7 évesnél fiatalabb gyermekeknél. Nem állnak rendelkezésre adatok.

A Valdoxan nem alkalmazható gyermekeknél és serdülőknél 7 és 17 éves kor között, mivel a hatásosságát és biztonságosságát ebben a korcsoportban nem igazolták.

Egyéb gyógyszerek és a Valdoxan

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Bizonyos gyógyszerekkel (lásd még a 2. pontban „*Ne szedje a Valdoxan-t*”) ne szedje a Valdoxan-t: a fluvoxamin (a depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszer) és a ciprofloxacín (egy antibiotikum) módosíthatják a vérben az agomelatin várható dózisát.

Feltétlenül tájékoztassa orvosát, ha a következő gyógyszerek bármelyikét szedi: propranolol (egy béta-blokkoló gyógyszer, amit a magas vérnyomás kezelésére használnak), enoxacin (antibiotikum). Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha naponta több mint 15 szál cigarettát szív.

A Valdoxan egyidejű bevétele alkohollal

A Valdoxan-kezelés ideje alatt nem tanácsos alkoholt fogyasztani.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. A szoptatást a Valdoxan-kezelés idejére meg kell szakítani.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Előfordulhat, hogy szédülést vagy álmoságot tapasztal, ami befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Mielőtt vezetne vagy gépeket kezelne, győződjön meg róla, hogy reakciói normálisak.

A Valdoxan laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Valdoxan nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Valdoxan-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja egy tablettát (25 mg) naponta, az esti lefekvés előtt bevéve. Egyes esetekben kezelőorvosa nagyobb adagot (50 mg) rendelhet, ekkor két tablettát kell egyszerre bevennie az esti lefekvés előtt.

Az alkalmazás módja

A Valdoxan-t szájon át, kevés vízzel kell bevenni. A Valdoxan étkezés közben, vagy attól függetlenül is bevehető.

A kezelés időtartama

A Valdoxan a legtöbb depressziós betegnél a kezelés megkezdése után két héten belül kezd hatni a depresszió tüneteire. Az Ön depresszióját a tünetmentesség biztosítása érdekében legalább hat hónapon keresztül kezelni kell.

Kezelőorvosa tovább folytathatja Valdoxan-kezelést akkor is, ha Ön már jobban érzi magát, annak érdekében, hogy megelőzze a depresszió visszatérését.

Ha vesebetegsége van, kezelőorvosa egyedi mérlegelés alapján dönti el, hogy a Valdoxan alkalmazása biztonságos-e az Ön számára.

A májfunkció ellenőrzése (lásd még 2. pont):

Kezelőorvosa a kezelés megkezdése előtt, majd később többször is, általában a 3., a 6., a 12. és a 24. héten laboratóriumi vizsgálatra fogja Önt küldeni, hogy ellenőrizze a májműködését. Ha kezelőorvosa 50 mg-ra emeli az adagot, a májműködés laboratóriumi vizsgálatát újra el kell végezni az emeléskor, majd ezt követően általában a 3., a 6., a 12. és a 24. héten. A későbbiekben is szükség lehet hasonló vizsgálatokra, ha kezelőorvosa indokoltnak látja. Nem szedheti a Valdoxan-t, ha májműködése nem megfelelő.

Hogyan váltson egy antidepresszáns gyógyszerről (SSRI/SNRI) Valdoxan-ra?

Ha a kezelőorvosa megváltoztatja a korábbi antidepresszáns gyógyszerét SSRI-ról vagy SNRI-ről Valdoxan-ra, el fogja magyarázni, hogyan kell abbahagynia a korábbi gyógyszere szedését, miközben elkezd szedni a Valdoxan-t.

Néhány hétig előfordulhat, hogy a korábbi gyógyszer abbahagyásával összefüggő tüneteket tapasztal, még akkor is, ha fokozatosan csökkentették a korábbi antidepresszáns adagját.

Ezek közé az elvonási tünetek közé tartozhat: szédülés, bágyadtság, alvási zavarok, nyugtalanság vagy szorongás, fejfájás, hányinger, hányás és hidegrázás. Ezek a tünetek általában enyhék vagy közepesen súlyosak, és néhány napon belül maguktól megszűnnek.

Ha a Valdoxan-t a korábbi gyógyszeradag fokozatos csökkentése közben kezdi el szedni, az esetleges elvonási tüneteket nem szabad összetéveszteni a Valdoxan korai hatásának elmaradásával.

Beszélje meg kezelőorvosával, hogyan a legjobb abbahagynia korábbi antidepresszáns gyógyszerét, amikor Valdoxan-t kezd szedni.

Ha az előírtnál több Valdoxan-t vett be

Ha az előírtnál több Valdoxant vett be, vagy ha például egy gyermek véletlenül bevette a gyógyszert, azonnal forduljon orvoshoz.

Valdoxan túladagolásával kapcsolatban kevés a tapasztalat, de az észlelt tünetek között jelentettek felhási fájdalmat, álmoságot, fáradtságot, izgatottságot, szorongást, feszültséget, szédülést, a bőr és a nyálkahártyák kékes elszíneződését (cianózis) és rossz közérzetet.

Ha elfelejtette bevenni a Valdoxan-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Egyszerűen csak vegye be a következő adagot a megszokott időben.

A tablettákat tartalmazó buboréksomagolásra nyomtatott naptár segítségével könnyebb visszaemlékeznie, hogy mikor vette be legutóbb a Valdoxan-t.

Ha idő előtt abbahagyja a Valdoxan szedését

Beszéljen kezelőorvosával mielőtt abbahagyja a gyógyszer szedését.

Ha a Valdoxan alkalmazása során annak hatását túlzottan erősnek, vagy csekélynek érzi, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését kezelőorvosa utasítása nélkül, még akkor sem, ha jobban érzi magát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepesen súlyos. Ezek általában a kezelés első két hetében fordulnak elő, és rendszerint átmenetiek.

Mellékhatások:

- Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet): fejfájás.

- Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet): szédülés, álmoság, álmatlanság, hányinger, hasmenés, székrekedés, hasfájás, hátfájás, fáradtság, szorongás, szokatlan álmok, emelkedett májenzimszintek a vérben, hányás, testsúlynövekedés.
- Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet): migrén, a kéz és a láb ujjainak zsibbadása, homályos látás, nyugtalan láb szindróma (a lábak hirtelen, akaratlan mozgásával járó betegség), fülszűrés, fokozott verejtékezés, ekcéma, viszketés, csalánkiütés, izgatottság, ingerlékenység, nyugtalanság, agresszív viselkedés, rémálmok, mánia/hipománia (lásd még „Figyelmeztetések és óvintézkedések” cím alatt a 2. pontban), öngyilkossági gondolatok vagy viselkedés, zavartság, testsúlycsökkenés, izomfájdalom.
- Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet): súlyos bőrelváltozások (kivörösödő bőrkiütés), arcduzzanat (ödéma) és az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a torok duzzanata, ami légzési vagy nyelési nehezítettséggel járhat (angioödéma), májgyulladás, a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése (sárgaság), májelégtelenség*, hallucinációk, nyugtalanság (testi és mentális), a húgyhólyag teljes kiürítésének képtelensége.

*Néhány, halállal vagy májátültetéssel végződött esetet jelentettek.

Mellékhatások jelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Valdoxan-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő („EXP:”) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Valdoxan?

- A készítmény hatóanyaga az agomelatin. Filmtablettaként 25 mg agomelatint tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
 - laktóz-monohidrát, kukoricakeményítő, povidon (K30), „A” típusú karboximetil-keményítő-nátrium, sztearinsav, magnézium-sztearát, vízmentes koloid szilícium-dioxid,
 - hipromellóz, glicerín, makrogol (6000), sárga vas-oxid (E172) és titán-dioxid (E171).

Milyen a Valdoxan külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Valdoxan 25 mg filmtabletta hosszúka, narancssárga-sárga.

A Valdoxan 25 mg filmtabletta naptárjelzéses buboréksomagolásban kerül forgalomba. 14, 28, 56, 84 és 98 db filmtabletta dobozban. 100 db filmtabletta dobozban kórházi felhasználásra.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex, Franciaország

Gyártók

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

Servier (Ireland) Industries Ltd
Gorey Road
Arklow – Co. Wicklow, Írország

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eesti
Servier Laboratories OÜ
Tel: + 372 664 5040

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

Ελλάδα
ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

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

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

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

France

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.