

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Valdoxan 25 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 25 mg agomelatīna (*agomelatinum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 61,8 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Oranži-dzeltena, iegarena, 9,5 mm gara, 5,1 mm plata apvalkotā tablete.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Valdoxan indicēts depresijas epizožu ārstēšanai pieaugušajiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir 25 mg vienu reizi dienā, lietojot iekšķīgi pirms naktsmiera.

Pēc 2 nedēļām, ja nav simptomātiskās uzlabošanās, devu var palielināt līdz 50 mg vienu reizi dienā, t.i. divas 25 mg tabletes, lietojot vienā reizē pirms naktsmiera.

Pieņemot lēmumu par devas palielināšanu, ir jāapsver augstāks transamināžu līmeņa paaugstināšanās risks. Jebkura devas palielināšana līdz 50 mg ir jāveic, izvērtējot katra pacienta ieguvumu/riska attiecību individuāli un veicot stingru aknu funkcionālo testu kontroli.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas visiem pacientiem jāveic aknu funkcionālie testi. Ārstēšanu nedrīkst uzsākt, ja transamināžu līmenis pārsniedz normas augšējo robežvērtību vairāk nekā 3 reizi (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšanas laikā ir jāveic transamināžu līmeņa uzraudzība: periodiski jānosaka transamināžu līmenis pēc apmēram trīs nedēļām, sešām nedēļām (akūtā perioda beigās), pēc divpadsmit un divdesmit četrām nedēļām (uzturošā perioda beigās), kā arī tad, ja ir klīniski nepieciešams (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ārstēšana jāpārtrauc, ja transamināžu līmenis pārsniedz normas augšējo robežvērtību vairāk nekā 3 reizi (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Palielinot devu, aknu funkcionālie testi ir atkal jāveic tikpat bieži kā ārstēšanas sākumā.

Ārstēšanas ilgums

Pacienti ar depresiju jāārstē pietiekami ilgi – vismaz 6 mēnešus līdz depresijas simptomi ir izzuduši.

Pāreja no terapijas ar SSAI/SNAI antidepresantiem uz agomelatīnu

Pēc SSAI/ SNAI antidepresantu lietošanas pārtraukšanas pacientiem var būt terapijas atcelšanas simptomi.

Lai no tiem izvairītos terapijas pārtraukšana jāveic saskaņā ar lietotā SSAI/SNAI zāļu aprakstu. Agomelatīnu var sākt lietot nekavējoties, vienlaicīgi pakāpeniski samazinot SSAI/SNAI devu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Terapijas pārtraukšana

Pārtraucot terapiju, deva nav jāsamazina pakāpeniski.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Agomelatīna (25 – 50 mg dienā) efektivitāte un drošums gados vecākiem pacientiem ar depresiju (< 75 gadi) ir pierādīta. Pacientiem vecumā ≥ 75 gadiem efektivitāte nav pierādīta. Tādēļ agomelatīnu nedrīkst lietot pacientiem šajā vecuma grupā (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Deva atkarībā no vecuma nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem agomelatīna farmakokinētikas rādītāju nozīmīgas izmaiņas netika novērotas. Tomēr par agomelatīna lietošanu depresijas slimniekiem ar smagiem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ir maz klīnisko datu. Tāpēc, ordinējot agomelatīnu šiem pacientiem, ir jāievēro piesardzība.

Aknu darbības traucējumi

Agomelatīns ir kontrindicēts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Bērni no dzimšanas līdz < 7 gadu vecumam

Agomelatīns nav paredzēts depresijas epizožu ārstēšanai bērniem no dzimšanas līdz < 7 gadu vecumam. Dati nav pieejami.

Bērni un pusaudži no 7 līdz 17 gadu vecumam

Agomelatīna drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem no 7 līdz 17 gadus vecumam depresijas epizožu ārstēšanai nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.4., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Valdoxan apvalkotās tabletes var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aknu darbības traucējumi (t.i., ciroze vai aktīva aknu slimība) vai paaugstināts transamināžu līmenis, vairāk kā 3 reizes virs normas augšējās robežvērtības (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Spēcīgu CYP1A2 inhibitoru (piemēram, fluvoksamīna, ciprofloksacīna) vienlaicīga lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aknu darbības uzraudzība

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā pacientiem, kuri lietojuši agomelatīnu, novēroti aknu bojājuma gadījumi, arī aknu mazspēja (ir ziņots par dažiem izņēmuma gadījumiem, kad pacientiem ar aknu bojājuma riska faktoriem bijis letāls iznākums vai aknu transplantācija), aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, normas augšējo robežvērtību pārsniedzot 10 reizi, hepatīts un dzelte (skatīt

4.8. apakšpunktu). Pārsvārā traucējumi radās pirmajos ārstēšanas mēnešos. Aknu bojājuma veids pārsvārā ir hepatocelulārs ar paaugstinātu seruma transamināžu līmeni, kad šiem pacientiem agomelatīna lietošanu pārtrauc, seruma transamināžu līmenis parasti normalizējas.

Visiem pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas jāievēro piesardzība un ārstēšanas laikā jānodrošina rūpīga uzraudzība, īpaši gadījumā, ja ir aknu bojājuma riska faktori vai ja vienlaicīgi tiek lietotas zāles, kas ir saistītas ar aknu bojājuma risku.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas

Pacientiem ar aknu bojājuma riska faktoriem, piemēram:

- aptaukošanos, lieko ķermeņa masu, nealkohola taukaino hepatozi, cukura diabētu
- alkoholismu un/vai ievērojamu alkohola lietošanu

un pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto zāles, kas saistītas ar aknu bojājuma risku, ārstēšanu ar Valdoxan drīkst ordinēt tikai pēc rūpīgas ieguvuma un riska izvērtēšanas.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas visiem pacientiem ir jāveic aknu funkcionālie testi, un pacientiem, kuriem sākotnējais AlAT un/vai AsAT rādītājs >3 reizu pārsniedz normas augšējo robežvērtību, ārstēšanu nedrīkst uzsākt (skatīt 4.3. apakšpunktu). Lietojot Valdoxan pacientiem, kuriem pirms ārstēšanas bijis paaugstināts transamināžu līmenis (pārsniedzot normas augšējo robežvērtību ≤3 reizu), jāievēro piesardzība.

• Aknu funkcionālo testu biežums

- Pirms ārstēšanas uzsākšanas

- Turpmāk:

- apmēram pēc 3 nedēļām,
- apmēram pēc 6 nedēļām (akūtā perioda beigās),
- apmēram pēc 12 un 24 nedēļām (uzturošā perioda beigās),
- un turpmāk atbilstoši klīniskajām indikācijām.

- Palielinot devu, aknu funkcionālie testi ir jāveic tikpat bieži, kā uzsākot ārstēšanu.

Visiem pacientiem, kuriem konstatē paaugstinātu transamināžu līmeni serumā, 48 stundu laikā atkārtoti ir jāveic aknu funkcionālie testi.

Ārstēšanas laikā

Ārstēšana ar Valdoxan nekavējoties jāpārtrauc, ja:

- pacientam rodas iespējama aknu bojājuma simptomi vai pazīmes (piemēram, tumšas krāsas urīns, gaišas krāsas izkārnījumi, dzeltena āda vai acis, sāpes vēdera labajā pusē augšdaļā, pastāvīgs no jauna radies vai neizskaidrojams nogurums);
- transamināžu līmenis serumā vairāk nekā 3 reizu pārsniedz normas augšējo robežvērtību.

Pēc Valdoxan terapijas pārtraukšanas aknu funkcionālie testi jāveic atkārtoti līdz atjaunojas normāls transamināžu līmenis serumā.

Pediatriskā populācija

Valdoxan nav ieteicams depresijas ārstēšanai pacientiem, kuri ir jaunāki par 18 gadiem, jo agomelatīna drošums un efektivitāte nav pierādīti. Uzvedības pazīmes, kas liecina par tieksmi uz pašnāvību (pašnāvības mēģinājumiem un domām par pašnāvību), kā arī naidīgumu (galvenokārt agresivitāti, opozicionāru uzvedību un dūsmām) biežāk novēroja klīniskajos pētījumos ar bērniem un pusaudžiem, kas tika ārstēti ar citiem antidepresantiem, salīdzinot ar tiem, kurus ārstēja, izmantojot placebo.

Agomelatīna lietošanas gadījumā ziņoto pašnāvības gadījumu bija pārāk maz, lai varētu pietiekami salīdzināt agomelatīnu ar placebo. Klīnisko pētījumu apvienotie dati par agomelatīna 25 mg lietošanu liecina, ka pašnāvības mēģinājumu biežums pusaudžiem bija lielāks (3,1 %) nekā pieaugušajiem (1,2 %); skatīt turpmāk sadaļu "Pašnāvība/domas par pašnāvību" un 4.8. apakšpunktu.

Klīnisko pētījumu apvienotajos datos ar aknām saistītas nevēlamas blakusparādības biežāk ziņotas pusaudžiem (6,3 %) nekā pieaugušajiem (1,7 %).

Dati par ilgtermiņa drošumu ir ierobežoti. Šie dati ietver ilgtermiņā novērotu ietekmi uz augšanu, attīstību pubertātes laikā (skatīt 5.1. apakšpunktu) un kognitīvajām funkcijām.

Gados vecāki cilvēki

Agomelatīna efektivitāte pacientiem no 75 gadu vecuma nav pamatota, tādēļ šīs vecuma grupas pacientiem lietot agomelatīnu nav atļauts (skatīt arī 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Lietošana gados vecākiem cilvēkiem ar demenci

Valdoxan nedrīkst lietot depresijas epizožu ārstēšanai gados vecākiem pacientiem ar demenci, jo Valdoxan lietošanas drošība un efektivitāte šiem pacientiem nav noteikta.

Bipolāri traucējumi/mānija/hipomānija

Valdoxan jālieto piesardzīgi pacientiem ar bipolāriem traucējumiem, māniju vai hipomāniju anamnēzē un terapija jāpārtrauc, ja pacientam attīstās mānijas simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pašnāvība/domas par pašnāvību

Depresija ir saistīta ar domām par pašnāvību, paškaitējumu un pašnāvības (pašnāvniecisku notikumu) paaugstinātu risku. Šis risks pastāv, iekams nav sasniegta nozīmīga remisija. Uzlabošanās var neiestāties terapijas dažu pirmo nedēļu vai pat ilgākā laikā, tāpēc pacienti līdz nozīmīgas remisijas sasniegšanai rūpīgi jāuzrauga. Vispārējā klīniskā pieredze liecina, ka agrīnā atveseļošanās posmā pašnāvības risks var palielināties.

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir pašnāvnieciski notikumi vai pirms terapijas sākšanas bijušas izteiktas pašnāvības domas, ir lielāks pašnāvības domu vai pašnāvības mēģinājumu risks, un tāpēc ārstēšanas laikā viņi rūpīgi jāuzrauga. Placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos tika pētīta antidepresantu lietošana psihisku traucējumu ārstēšanai pieaugušiem pacientiem. Šo pētījumu metaanalīze uzrādīja paaugstinātu pašnāvnieciskas uzvedības risku pacientiem, kas bija jaunāki par 25 gadiem un lietoja antidepresantus, salīdzinot ar placebo lietotājiem.

Ārstēšanas laikā, īpaši terapijas sākumā un pēc devas maiņas, pacienti (īpaši augstas riska grupas pacienti) rūpīgi jāuzrauga. Pacienti (un viņu aprūpētāji) jābrīdina par nepieciešamību uzraudzīt, vai nenotiek klīniska pasliktināšanās, nerodas pašnāvnieciska uzvedība vai pašnāvības domas un neparastas uzvedības pārmaiņas. Viņi ir jābrīdina, ka minēto simptomu rašanās gadījumā nekavējoties jāvērsas pie ārsta.

Kombinācija ar spēcīgiem CYP1A2 inhibitoriem (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu)

Jāievēro piesardzība, nozīmējot Valdoxan kopā ar mēreniem CYP1A2 inhibitoriem (piemēram, propranololu, enoksacīnu), kas var izraisīt agomelatīna iedarbības palielināšanos.

Laktozes nepanesība

Valdoxan satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrija līmenis

Valdoxan viena tablete satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija, proti, tās praktiski nesatur nātriju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Iespējamā mijiedarbība, kas ietekmē agomelatīnu

Agomelatīnu metabolizē galvenokārt citohroms P450 1A2 (CYP1A2) (90%) un CYP2C9/19 (10%). Zāles, kas mijiedarbojas ar šiem izoenzīmiem, var samazināt vai paaugstināt agomelatīna biopieejamību.

Spēcīgais CYP1A2 un mērenais CYP2C9 inhibitors fluvoksamīns nozīmīgi inhibē agomelatīna metabolismu, izraisot agomelatīna iedarbības palielināšanos 60 reizes (intervālā no 12 līdz 412), tādēļ vienlaicīga Valdoxan lietošana ar spēcīgiem CYP1A2 inhibitoriem (piemēram, fluvoksamīnu un ciprofloksacīnu) ir kontrindicēta.

Agomelatīna kombinācija ar estrogēniem (mēreni CYP1A2 inhibitori) palielina agomelatīna iedarbību vairākas reizes. Kaut arī nav bijuši specifiski drošības signāli 800 pacientiem, kas ārstēti kombinācijā ar estrogēniem, ir jāievēro piesardzība, nozīmējot agomelatīnu kombinācijā ar citiem mēreniem CYP1A2 inhibitoriem (piemēram, propranololu, enoksacīnu) līdz tiek iegūta lielāka pieredze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Rifampicīns – visu triju agomelatīna metabolismā iesaistīto citohromu induktors – var samazināt agomelatīna biopieejamību.

Smēķēšana inducē CYP1A2, un pierādīts, ka tā mazina agomelatīna biopieejamību, īpaši kaislīgiem smēķētājiem (≥ 15 cigaretēm dienā) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Agomelatīna spēja ietekmēt citas zāles

Agomelatīns *in vivo* neinducē CYP450 izoenzīmus. Agomelatīns neinhibē ne CYP1A2 *in vivo*, ne citus CYP450 *in vitro*. Tādēļ agomelatīns nevar izmainīt tādu zāļu iedarbību, kuras metabolizē CYP 450.

Citas zāles

Pirmās fāzes klīniskajos pētījumos netika konstatētas nekādas farmakokinētiskas vai farmakodinamiskas mijiedarbības pazīmes ar zālēm, kuras varētu parakstīt vienlaikus ar Valdoxan mērķa pacientu grupai: benzodiazepīni, litījs, paroksetīns, flukonazols un teofilīns.

Alkohols

Agomelatīna kombinācija ar alkoholu nav ieteicama.

Elektrokonvulsijas terapija (EKT)

Nav pieredzes par agomelatīna vienlaicīgu lietošanu ar EKT. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrādīja prokonvulsanta īpašības (skatīt 5.3. apakšpunktu). Līdz ar to klīniskas sekas, lietojot EKT vienlaicīgi ar agomelatīna terapiju, ir maz ticamas.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai ar pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Datu par agomelatīna lietošanu grūtniecēm nav vai to ir maz (mazāk nekā 300 grūtniecību iznākumu). Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embriionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības dēļ grūtniecības laikā no Valdoxan lietošanas vēlams izvairīties.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai agomelatīns/tā metabolīti izdalās mātes pienā. Par dzīvniekiem pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati liecina, ka agomelatīns/tā metabolīti izdalās pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajam/zīdainim. Ir jāpieņem lēmums vai nu pārtraukt barošana ar krūti, vai pārtraukt ārstēšanu ar Valdoxan, ņemot vērā barošanas ar krūti sniegto ieguvumu bērnam un terapijas sniegto ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Reproduktīvajos pētījumos ar žurkām un trušiem agomelatīnam nav konstatēta ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Agomelatīnam ir neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ņemot vērā, ka reibonis un miegainība ir bieži sastopamas blakusparādības, pacienti jābrīdina novērtēt savas spējas vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma raksturojuma kopsavilkums

Parasti blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas, un tās novēroja terapijas pirmajās divās nedēļās. Biežāk novērotās blakusparādības bija galvassāpes, slikta dūša un reibonis. Šīs blakusparādības parasti bija pārejošas un pārtraukt terapiju nebija nepieciešams.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Tabulā norādītas zāļu blakusparādības, kas pieaugušajiem novērotas gan ar placebo kontrolētos, gan aktīvi kontrolētos klīniskajos pētījumos.

Tālāk uzskaitītas blakusparādības, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ - $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Sastopamības biežums nav koriģēts pēc placebo.

Orgānu sistēmas klase	Biežums	Ieteiktais termins
Psihiskie traucējumi	Bieži	Trauksme
		Patoloģiski sapņi*
	Retāk	Pašnāvnieciskas domas vai uzvedība (skatīt 4.4. apakšpunktu)
		Uzbudinājums un ar to saistītie simptomi* (piemēram, aizkaitināmība un trauksme)
		Agresija*
		Nakts murgi*
		Mānija/ hipomānija* Šos simptomus var izraisīt arī slimība (skatīt 4.4. apakšpunktu).
		Apmulsuma stāvoklis*
	Reti	Halucinācijas*
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Reibonis
		Miegainība
		Bezmiegs
	Retāk	Migrēna
		Parestēzija
		Nemierīgo kāju sindroms*
	Reti	Akatīzija*
Acu bojājumi	Retāk	Neskaidra redze
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	Troksnis ausīs*
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Slikta dūša
		Caureja
		Aizcietējums

		Sāpes vēderā
		Vemšana*
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstināts ALT un/vai AST līmenis (klīniskos pētījumos ALT un/vai AST līmeņa paaugstinājumu > 3 reizes virs normas augšējās robežvērtības novēroja 1,2% pacientu, kas lietoja agomelatīnu pa 25 mg dienā, un 2,6% pacientu, kas agomelatīnu lietoja pa 50 mg dienā, salīdzinot ar 0,5% placebo grupā).
	Retāk	Paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes* (GGT) līmenis (>3 reizes virs normas augšējās robežvērtības)
	Reti	Hepatīts
		Paaugstināts sārmainās fosfatāzes* līmenis (>3 reizes virs normas augšējās robežvērtības)
		Aknu mazspēja*(1) Dzelte*
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk	Hiperhidroze
		Ekzēma
		Nieze*
		Nātrene*
	Reti	Eritematozi izsitumi Sejas tūska un angioedēma*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Muguras sāpes
	Retāk	Mialģija*
Nieru un urīnizvadsistēmas darbības traucējumi	Reti	Urīna aizture*
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Nespēks
Izmeklējumi	Bieži	Palielināta ķermeņa masa*
	Retāk	Samazināta ķermeņa masa*

* Biežums vērtēts pēc klīniskajos pētījumos novērotām blakusparādībām, kas atklātas spontānos ziņojumos.

(1) Ir ziņots par dažiem izņēmuma gadījumiem, kad pacientiem ar aknu bojājuma riska faktoriem bijis letāls iznākums vai aknu transplantācija.

Pediatriskā populācija

Kopumā 80 bērni vecumā no 7 līdz < 12 gadiem un 319 pusaudži vecumā no 12 līdz 17 gadiem ar vidēji smagu un smagu depresiju tika ārstēti ar agomelatīnu dubultmaskētā, aktīvi (fluoksetīns) un placebo kontrolētā pētījumā.

Kopumā agomelatīna 25 mg drošuma profils pusaudžiem pivotālajā pētījumā (dubultmaskētā kontrolētā daļā) bija līdzīgs tam, kas novērots pieaugušajiem, izņemot slikto dūšu, kura pusaudžiem radās biežāk (13,3 %) nekā pieaugušajiem (6,3%).

Agomelatīna klīnisko pētījumu apvienotie dati liecina, ka nevēlamas blakusparādības un nopietnas nevēlamas blakusparādības (visu cēloņu) ziņotas biežāk pusaudžiem nekā pieaugušajiem (67,2 % salīdzinājumā ar 60,4 % pacientu, kuriem ziņots par vismaz vienu nevēlamu blakusparādību, un 10,4 % salīdzinājumā ar 3,5 % pacientu, kuriem ziņots par vismaz vienu nopietnu nevēlamu blakusparādību).

Ar aknām saistītas nevēlamas blakusparādības ir ziņotas 6,3 % pusaudžu salīdzinājumā ar 1,7 % pieaugušo. Ar pašnāvību saistīti gadījumi (piemēram, pašnāvnieciska uzvedība, domas par pašnāvību, pašnāvību mēģinājumi un pašsākropļošanās gadījumi) pusaudžiem bija biežāk (3,1 %, ziņots par 10 gadījumiem 6 pacientiem) nekā pieaugušajiem (1,2 %, ziņots par 66 gadījumiem 65 pacientiem) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dati par agomelatīna 25 mg devu ilgtermiņa drošumu pusaudžiem ir ierobežoti. Šie dati ietver ilgtermiņā novērotu ietekmi uz augšanu, attīstību pubertātes laikā (skatīt 5.1. apakšpunktu) un kognitīvajām funkcijām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/risku attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālo ziņošanas sistēmu.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Agomelatīna pārdozēšanas pieredze ir ierobežota. Pieredze par agomelatīna pārdozēšanu norāda, ka ir ziņots par sāpēm epigastrijā, miegainību, nespēku, uzbudinājumu, trauksmi, spriedzi, reiboni, cianozi vai savārgumu.

Viena persona, iedzerot 2,450 mg agomelatīna, atlaba spontāni un bez kardiovaskulāriem un bioloģiskiem traucējumiem.

Terapija

Specifiski agomelatīna antidoti nav zināmi. Pārdozēšanas ārstēšana ietver klīnisko simptomu kontroli un uzraudzību parastā kārtībā. Medicīnisko uzraudzību ieteicams veikt specializētā iestādē.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psihoanaleptiskie līdzekļi, citi antidepresanti. ATĶ kods: N06AX22

Darbības mehānisms

Agomelatīns ir melatonīnērgisks agonists (MT₁ un MT₂ receptori) un 5-HT_{2C} antagonists. Piesaistes pētījumi parādīja, ka agomelatīnam nav ietekmes uz monoamīna saistīšanos un nav afinitātes pret α , β adrenerģiskiem, histamīnērgiskiem, holīnērgiskiem, dopamīnērgiskiem un benzodiazepīnu receptoriem.

Agomelatīns resinhronizē izjaukto diennakts ritmu dzīvnieku modeļos.

Agomelatīns paaugstina dopamīna un noradrenālīna atbrīvošanos, sevišķi smadzeņu garozas frontālajā daļā, un neietekmē ekstracelulāro serotonīna līmeni.

Farmakodinamiskā iedarbība

Agomelatīns uzrāda antidepresantiem līdzīgu iedarbību dzīvnieku depresijas modeļos [intelektuālās bezpalīdzības tests (*learned helplessness test*), izmisuma tests (*despair test*), hronisks viegls stress], kā arī modeļos ar diennakts ritma desinhronizāciju un modeļos, kas saistāmi ar stresu un trauksmi.

Cilvēka organismā agomelatīnam piemīt īpašība pozitīvi izmainīt aizkavēto diennakts ritma fāzi: tas inducē agrīnāku miega, ķermeņa temperatūras pazemināšanās un melatonīna fāzes iestāšanos.

Klīniskā efektivitāte un drošums pieaugušajiem

Agomelatīna efektivitāte un drošums depresijas epizožu gadījumā tika pētīta klīniskās programmas ietvaros, iekļaujot 7900 pacientu, kas tika ārstēti ar agomelatīnu.

Veikti desmit placebo kontrolēti pētījumi, lai noskaidrotu īstermiņa agomelatīna efektivitāti depresijas epizožu gadījumā pieaugušajiem, ar fiksētu devu un/vai augšupejošu devas titrēšanu. Ārstēšanas beigās (pēc 6 vai 8 nedēļām) nozīmīga agomelatīna 25-50 mg efektivitāte tika pierādīta 6 no desmit īslaicīgajiem, dubultmaskētajiem, placebo kontrolētajiem pētījumiem. Primārais mērķa kritērijs bija HAMD-17 rādītāju izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem. Divos pētījumos, kuros aktīvās kontroles līdzeklim paroksetīnam vai fluoksetīnam konstatēja pārbaudes sensitivitāti, agomelatīns neatšķīrās no placebo. Agomelatīns netika tieši salīdzināts ar paroksetīnu un fluoksetīnu, jo šīs salīdzinošās zāles tika pievienotas, lai pētījumos nodrošinātu lielāku pārbaudes jutīgumu. Divos citos pētījumos nebija iespējams izdarīt secinājumus, jo aktīvās kontroles līdzekļi paroksetīns vai fluoksetīns neatšķīrās no placebo. Tomēr šajos pētījumos nebija atļauta agomelatīna, paroksetīna vai fluoksetīna sākumdevas palielināšana, pat atbilstošas atbildreakcijas iztrūkuma apstākļos.

Visos pozitīvajos placebo kontrolētajos pētījumos efektivitāte novērota arī pacientiem ar smagāku depresiju (sākotnējais HAM-D $\geq$ 25).

Agomelatīna atbildes reakcijas rādītāji, salīdzinot ar placebo, bija statistiski ticami labāki.

Sešos no septiņiem efektivitātes pētījumiem heterogēnās ar depresiju slimojošu pieaugušu pacientu populācijās tika pierādīts pārkums (2 pētījumi) vai vismaz līdzvērtīga iedarbība (4 pētījumi), salīdzinot ar SSAI/SNAI (sertralīns, escitaloprams, fluoksetīns, venlafaksīns vai duloksetīns).

Antidepresanta iedarbība tika vērtēta pēc HAMD-17 skalas vērtības vai nu kā primārais, vai sekundārais mērķa kritērijs.

Recidīvu profilakses pētījumā tika pierādīta antidepresīvās iedarbības saglabāšanās. Pacienti, kuriem 8/10 nedēļu akūta ārstēšana ar atklātu agomelatīnu 25-50 mg vienu reizi dienā bija efektīva, tika nejaušināti iedalīti saņemt vai nu agomelatīnu 25-50 mg vienu reizi dienā, vai placebo vēl 6 mēnešus. Agomelatīns 25-50 mg, lietots vienu reizi dienā, bija statistiski ticami labāks nekā placebo ($p=0,0001$) primārā iznākuma, depresijas recidīva profilakses ziņā, kas izteikta ar laiku līdz recidīvam. Recidīvu biežums 6 mēnešu dubultmaskētā novērošanas perioda laikā bija 22% un 47% attiecīgi agomelatīna un placebo lietotājiem.

Agomelatīns neietekmē modrību dienā un atmiņu veselīem brīvprātīgajiem. Pacientiem ar depresiju ārstēšana ar agomelatīnu 25 mg palielināja lēno viļņu fāzes miegu, nemainot REM (ātro acu kustību) miega ilgumu vai REM latentumu. Agomelatīns 25 mg arī inducēja agrīnāku miega un minimālā sirdsdarbības ātruma iestāšanos. No pirmās ārstēšanas nedēļas miega iestāšanās un tā kvalitāte uzlabojās nozīmīgi, neradot neveiklumu dienā, kā novērtēja pacienti.

Tika veikts specifisks seksuālas disfunkcijas salīdzinošs pētījums depresijas pacientiem remisijas fāzē, kurā agomelatīns uzrādīja skaitlisku tendenci (nav statistiski ticama) uz mazāk pēkšņu seksuālu disfunkciju nekā venlafaksīns, novērtējot seksuālās tieksmes parādīšanos vai orgasmu pēc Seksuālās Disfunkcijas Skalas (*Sex Effects Scale – SEXFX*). Pētījumu apkopoto rezultātu analīze, lietojot Arizonas Seksuālās Pieredzes Skalu (*Arizona Sexual Experience Scale – ASEX*), neuzrādīja agomelatīna saistību ar seksuālo disfunkciju. Veselīem brīvprātīgajiem agomelatīns atšķirībā no paroksetīna saglabā seksuālās funkcijas.

Klīniskajos pētījumos agomelatīns neietekmēja sirdsdarbības ātrumu un asinsspiedienu.

Pētījumā, kas veikts atcelšanas simptomu novērtēšanai ar Strauju Zāļu Atcelšanas Sindromu (*Discontinuation Emergent Signs and Symptoms – DESS*) pārbaudes sarakstu depresijas pacientiem remisijas fāzē, agomelatīns neinducēja atcelšanas sindromu pēc pēkšņas terapijas pārtraukšanas. Agomelatīns nerada pierašanos, kā noskaidrots pētījumos ar veselīem brīvprātīgajiem, lietojot specifisko vizuālās analogijas skalu vai Atkarības izpētes centra aptaujas lapu (ARCI) 49. Placebo kontrolētā, 8 nedēļu ilgā pētījumā ar agomelatīnu 25-50 mg dienā gados vecākiem pacientiem ar depresiju (vecums $\geq$ 65 gadi, $N=222$, no tiem 151 pacients lietoja agomelatīnu) pierādīja primārā mērķa kritērija – HAM-D kopējā punktu skaita – statistiski ticamu atšķirību par 2,67 punktiem. Uz terapiju reaģējušo pacientu skaita analīze liecināja par agomelatīna pārkumu. Ļoti vecu pacientu (vecums $\geq$ 75 gadi, $N=69$, no tiem 48 pacienti lietoja agomelatīnu) stāvokļa

uzlabošanās netika novērota. Agomelatīna panesība gados vecākiem pacientiem bija salīdzināma ar tā panesību jaunākiem pieaugušajiem.

Tika veikts specifisks kontrolēts 3 nedēļas ilgs pētījums ar depresijas pacientiem, kuriem netika panākts pietiekams uzlabojums ar paroksetīnu (SSAI) vai venlafaksīnu (SNAI). Kad terapija tika nomainīta no šiem antidepresantiem uz agomelatīnu, pēc SSAI vai SNAI terapijas pārtraukšanas radās atcelšanas simptomi — gan pēc straujas, gan pakāpeniskas iepriekšējās terapijas pārtraukšanas. Šos atcelšanas simptomus var kļūdaini novērtēt kā agomelatīna agrīnās efektivitātes trūkumu. Tādu pacientu procentuālais daudzums, kuriem vienu nedēļu pēc SSAI/SNAI terapijas pārtraukšanas bija vismaz viens atcelšanas simptoms, ilgstošas pakāpeniskas devas samazināšanas grupā (iepriekš lietotā SSAI/SNAI pakāpeniska pārtraukšana 2 nedēļu laikā) bija mazāks nekā īslaicīgas pakāpeniskas devas samazināšanas grupā (iepriekš lietotā SSAI/SNAI pakāpeniska pārtraukšana 1 nedēļas laikā) un straujas aizvietošanas grupā (strauja pārtraukšana): attiecīgi 56,1 %, 62,6 % un 79,8 %.

Pediatriskā populācija

Divu agomelatīna devu (10 mg un 25 mg) efektivitāte un drošums vidēji smagas un smagas depresijas epizožu ārstēšanai, ja depresijai nebija atbildes reakcijas tikai uz psihoterapiju, ir vērtēts 12 nedēļas ilgā randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, paralēlu grupu pētījumā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Lai nodrošinātu testa jutību, terapijai pievienoja fluoksetīnu (10 mg/dienā ar iespēju tās palielināt līdz 20 mg/dienā).

Pacienti (N = 400, no kuriem 80 bērni bija vecumā no 7 līdz < 12 gadiem un 320 pusaudži bija vecumā no 12 līdz 17 gadiem) ar vidēji smagu vai smagu depresiju saskaņā ar DSM IV kritērijiem, tika randomizēti, lai saņemtu 10 mg agomelatīna (N = 102, no kuriem 81 bija pusaudzis), 25 mg agomelatīna (N = 95, no kuriem 76 bija pusaudži), placebo (N = 103, no kuriem 82 bija pusaudži) un fluoksetīnu (N = 100, no kuriem 81 bija pusaudzis).

Pacienti pirms iekļaušanas pētījumā bija jābūt bez atbildes reakcijas psihoterapiju. Dubultmaskētajā periodā pacienti vienu reizi mēnesī (4., 8. un 12. nedēļā) saņēma psihoterapijas konsultācijas.

Primārais mērķa kritērijs bija Bērnu depresijas novērtēšanas pārskatītās skalas (*Children's Depression Rating Scale – Revised*; CDRS-R) neapstrādātā kopējā novērtējuma punktu skaita korigētā starpība no sākotnējā stāvokļa līdz 12. nedēļai, izmantojot ANCOVA trīspusējo modeli. Iekļaušanas priekšnoteikums bija neapstrādātais novērtējuma punktu skaits ≥ 45 . Vērtēšana pēc CDRS-R skalas notika atlases vizītē, iekļaušanas laikā (0. nedēļas vizītē) un pēc tam katrā nākamajā vizītē (t. i., dubultmaskētā perioda 1., 2., 4., 8. un 12. nedēļā).

Galvenie sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija novērtējums pēc Klīniskā vispārējā novērtējuma - slimības smaguma skalas (*Clinical Global Impression – Severity of Illness*; CGI-S), uzlabošanās skalas (*Clinical Global Impression – Improvement*; CGI-I) un pusaudžu depresijas novērtēšanas skalas (*Adolescent Depression Rating Scale*; ADRS).

Kopējā populācijā lielākā daļa (62,5 %) pacientu bija sievietes, un viņu vecuma mediāna bija 14,0 gadu (diapazons: 7–17). Vairumam (71,5 %) pacientu bija pirmā depresijas epizode. Saskaņā ar DSM-IV-TR kritērijiem 61,8 % pacientu epizode bija diagnosticēta kā vidēji smaga un 38,3 % pacientu – kā smagas (bez psihozes pazīmēm). Epizožu vidējais ilgums bija $143,4 \pm 153,2$ dienas, un to ilguma mediāna bija 96,0 dienas (diapozons no 29 līdz 1463 dienas).

Attiecībā uz blakusslimībām - aptuveni 6 % pacientu kopējā populācijā bija ģeneralizēta trauksme, 7 % pacientu bija sociāla trauksme un 2 % pacientu bija ar atšķirību saistīta trauksme.

Primārā mērķa kritērija rezultāti – CDRS-R skalas neapstrādātais novērtējuma punktu skaits, kas izteikts kā izmaiņas kopējā populācijā no sākotnējā stāvokļa līdz pēdējai vērtībai pēc sākotnējā stāvokļa, liecināja par 4,22 (95 % TI, 0,63; 7,82) atšķirību 25 mg agomelatīna grupā salīdzinājumā ar placebo grupu. Pusaudžu apakšgrupā aprēķinātā atšķirība starp grupām bija 5,22 (95 % TI, 1,03; 9,40), salīdzinot 25 mg agomelatīna un placebo.

Attiecībā uz sekundāro mērķa kritēriju – novērtējumu pēc Klīniskā vispārējā novērtējuma – slimības smaguma skalas (CGI-S) un uzlabošanās skalas (CGI-I) nenovēroja statistiski nozīmīgas atšķirības

nevienā no grupām. ADRS skalas novērtējuma punktu skaita atšķirība starp 25 mg agomelatīna grupu un placebo grupu bija 4,07 (95 % TI, 0,68; 7,46).

Pēc 12 nedēļu dubultmaskētā perioda pacienti varēja turpināt dalību izvēles 21 mēnesi ilgā nemaskētā pētījuma pagarinājumā, lietojot 10 mg vai 25 mg agomelatīna devas. Tomēr šī perioda plānojums nebija atbilstošs recidīvu profilakses pētījumam, un visi pacienti saņēma elastīgas agomelatīna devas. Tādēļ datu par efektivitāti un drošumu lietderība, lietojot ilgāk par 12 nedēļām, ir ierobežota.

Pubertātes statuss tika vērtēts, izmantojot Tannera stadijas. Lai gan dati ir ierobežoti, tie neliecina par agomelatīna ietekmi uz attīstību, vērtējot pēc Tannera stadijām.

Papildu informāciju par drošumu skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

Dati par drošumu un efektivitāti bērnu apakšgrupā (vecumā no 7 līdz 11 gadiem; kopā 80 pacienti) ir ierobežoti, jo pacientu skaits bija ļoti ierobežots (skatīt 4.2. apakšpunktu). Bērniem vidējā CDRS-R neapstrādāto kopējo novērtējuma punktu skaita atšķirības absolūtā vērtība īstermiņa fāzes beigās bija mazāka 25 mg agomelatīna devas grupā ($-17,1 \pm 13,3$) nekā placebo grupā ($-19,0 \pm 18,3$).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās un biopieejamība

Pēc perorālas lietošanas agomelatīns ātri un labi ($\geq 80\%$) absorbējas. Absolūtā biopieejamība ir zema ($< 5\%$ pēc terapeitiskas perorālas devas) un starpindividuālās atšķirības ir nozīmīgas. Sievietēm biopieejamība ir lielāka nekā vīriešiem. Biopieejamību palielina perorālo pretapaugļošanās līdzekļu lietošana, bet samazina smēķēšana. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 1 – 2 stundām.

Terapeitisko devu robežās agomelatīna sistēmiskā iedarbība palielinās proporcionāli devai. Augstāku devu gadījumā novēro pirmā loka efekta piesātinājumu.

Pārtikas uzņemšana (standarta maltīte vai augsta tauku satura maltīte) neizmaina biopieejamību vai absorbcijas apjomu.

Atšķirības palielina uzturs ar augstu tauku saturu.

Izkliede

Izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijas stāvoklī ir apmēram 35 l. Saistīšanās ar plazmas proteīniem ir 95% neatkarīgi no koncentrācijas un nemainās ar vecumu un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, bet pacientiem ar aknu darbības traucējumiem brīvās frakcijas ir divas reizes vairāk.

Biotransformācija

Pēc iekšķīgas lietošanas agomelatīns ātri metabolizējas, galvenokārt ar aknu CYP1A2 palīdzību.

Metabolisma mazāko daļu pārstāv CYP2C9 un CYP2C19 izoenzīmi.

Galvenie metabolīti, kas rodas agomelatīnam hidroksilējoties un demetilējoties, nav aktīvi un ātri konjugējas un izdalās ar urīnu.

Eliminācija

Eliminācija ir ātra. Vidējais plazmas eliminācijas pusperiods ir starp 1 un 2 stundām. Klīrenss ir augsts (apmēram 1100 ml/min) un galvenokārt metabolisks.

Ekskrēcija galvenokārt (80%) notiek ar urīnu metabolītu veidā. Aktīvās vielas izvadīšana urīnā nemainītā veidā ir nenozīmīga.

Pēc atkārtotas ievadīšanas kinētika nemainās.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (n=8, vienreizēja deva 25 mg) netika novērotas nozīmīgas farmakokinētikas rādītāju pārmaiņas, taču pacientiem ar smagiem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ir jāievēro piesardzība, jo par šiem pacientiem ir maz klīnisko datu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Īpašā pētījumā, kurā tika iekļauti cirostiski pacienti ar hroniskiem viegliem (pēc *Child-Pugh* klasifikācijas A tips) un vidēji smagiem (pēc *Child-Pugh* klasifikācijas B tips) aknu darbības traucējumiem, 25 mg agomelatīna iedarbība ievērojami palielinājās (attiecīgi 70 un 140 reižu), salīdzinot ar saderīgiem brīvprātīgajiem (vecums, ķermeņa masa un smēķēšanas paradums) bez aknu mazspējas (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Farmakokinētikas pētījumā, kurā piedalījās gados vecāki pacienti (≥ 65 gadiem), pierādīja, ka 25 mg devas gadījumā vidējais AUC un vidējā $C_{max} \geq 75$ gadus veciem pacientiem bija attiecīgi aptuveni 4 reizes un 13 reizes lielāki nekā pacientiem vecumā < 75 gadiem. Pacientu kopējais skaits, kuri lietoja 50 mg devu, bija pārāk mazs, lai varētu izdarīt secinājumus. Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

Agomelatīna farmakokinētika ir pētīta 60 bērniem un 166 pusaudžiem, kuri saņēma no 1 līdz 25 mg dienas devas. Lielākā daļa datu ir iegūta, nosakot agomelatīna koncentrāciju siekalās, un pediatrikajā populācijā agomelatīna iedarbība plazmā kopumā nav raksturota. Tāpat kā ar pieaugušajiem agomelatīna FK atšķirību starpindividuālā mainība ir nozīmīga. Pieejamie pediatrikie dati liecina par iedarbības diapazona pārklāšanos ar pieaugušajiem novēroto diapazonu pēc 25 mg agomelatīna devas lietošanas.

Etniskās grupas

Nav ziņu par rases ietekmi uz agomelatīna farmakokinētiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pelēm, žurkām un pērtiķiem pēc vienreizējas un atkārtotas lielu devu ievadīšanas novēroja sedatīvu iedarbību.

Grauzējiem ievērojama CYP2B indukcija un vidēji izteikta CYP1A un CYP3A indukcija novērota pie devām, sākot no 125 mg/kg dienā, turpretī pērtiķiem pie devām 375 mg/kg dienā CYP2B un CYP3A indukcija bija neliela. Grauzējiem un pērtiķiem hepatotoksicitāti atkārtotu devu toksicitātes pētījumos nenovēroja.

Agomelatīns šķērso placentu un iekļūst grūsnu žurku embrijos.

Reproduktivitātes pētījumi ar žurkām un trušiem neuzrādīja agomelatīna ietekmi uz fertilitāti, embriofetālo attīstību un pre- un postnatālo attīstību.

Genotoksicitātes *in vitro* un *in vivo* standartpētījumos netika konstatēts ne mutagēnisks, ne klastogēnisks agomelatīna potenciāls.

Kancerogenitātes pētījumos agomelatīns inducēja aknu audzēju biežuma palielināšanos žurkām un pelēm pie devām, kas vismaz 110 reižu pārsniedza terapeitisko devu. Aknu audzēji visticamāk jā kvalificē kā enzīmu indukcijas rezultāts, kas ir specifiski grauzējiem. Labdabīgu krūšu dziedzeru fibroadenomu biežums, kas novērots žurkām, palielinājās izteiktas iedarbības gadījumā (60 reizes lielāka iedarbība nekā lietojot terapeitisko devu), bet saglabājas kontroles grupas līmenī.

Pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību agomelatīns neuzrādīja iedarbību uz hERG (cilvēka Ether à-go-go saistīto gēnu) plūsmu vai uz suņu Purkinjē šūnu darbības potenciālu. Agomelatīnam nepiemīt prokonvulsīvas īpašības pie i.p. devām līdz 128 mg/kg pelēm un žurkām.

Agomelatīna ietekme uz jaunu dzīvnieku uzvedību, redzi un reproduktīvo spēju nav novērota. Tika novērota neliela, no devas neatkarīga, ar zāļu farmakoloģiskajām īpašībām saistīta ķermeņa masas samazināšanās, kā arī neliela ietekme uz vīrišķajiem reprodukcijas orgāniem, kas neizraisa reproduktīvās spējas traucējumus.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Kukurūzas ciete
Povidons (K30)
Nātrija cietes glikolāta A tips
Stearīnskābe
Magnija stearāts
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Apvalks

Hipromeloze
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Glicerīns
Makrogols (6000)
Magnija stearāts
Titāna dioksīds (E171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/PVH blisteri, iepakoti kartona kastītēs.
Kalendārie iepakojumi satur 14, 28, 56, 84 un 98 apvalkotās tabletes.
Kalendārie iepakojumi pa 100 apvalkotajām tabletēm lietošanai slimnīcā.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 19. februāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 12. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

MM/GGGG

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu **PSUR** iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējais iepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Valdoxan 25 mg apvalkotās tabletes
Agomelatinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 25 mg agomelatīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14	apvalkotās tabletes
28	apvalkotās tabletes
56	apvalkotās tabletes
84	apvalkotās tabletes
98	apvalkotās tabletes
100	apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Valdoxan 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Valdoxan 25 mg tabletes
Agomelatinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Les Laboratoires Servier

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P
O
T
C
Pt
S
Sv

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Valdoxan 25 mg apvalkotās tabletes

Agomelatinum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Valdoxan un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Valdoxan lietošanas
3. Kā lietot Valdoxan
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Valdoxan
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Valdoxan un kādam nolūkam tās lieto

Valdoxan satur aktīvo vielu agomelatīnu. Tas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par antidepresantiem.

Valdoxan Jums ir nozīmēts depresijas ārstēšanai.

Valdoxan lieto pieaugušajiem.

Depresija ir ilgstošas garastāvokļa pārmaiņas, kas ietekmē ikdienas dzīvi. Katram cilvēkam depresijas simptomi ir atšķirīgi, bet bieži novēro grūtsirdību, mazvērtības sajūtu, intereses zudumu par iemīļotām aktivitātēm, miega traucējumus, kavēšanas sajūtu, trauksmes sajūtu, ķermeņa masas pārmaiņas. Paredzamais ieguvums no Valdoxan ir ar depresiju saistīto simptomu mazināšana un pakāpeniska izzušana.

2. Kas jāzina pirms Valdoxan lietošanas

Nelietojiet Valdoxan šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret agomelatīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- **ja Jūsu aknas nedarbojas pienācīgi (aknu darbības traucējumi);**
- ja lietojat fluvoksamīnu (citas zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai) vai ciprofloksacīnu (antibiotika).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Var būt dažī iemesli, kāpēc Valdoxan Jums var nebūt piemērots:

- Ja Jūs lietojat zāles, kas, kā zināms, ietekmē aknas. Lūdziet padomu ārstam, kuras zāles tās ir.
- Ja Jums ir aptaukošanās vai liekā ķermeņa masa, lūdziet padomu savam ārstam.
- Ja Jums ir cukura diabēts, lūdziet padomu savam ārstam.
- Ja Jums pirms ārstēšanas ir paaugstināts aknu enzīmu līmenis, Jūsu ārsts nolems, vai Valdoxan ir Jums piemērots.
- Ja Jums ir bipolāri traucējumi, bijuši vai parādās mānijas simptomi (patoloģiski augsta uzbudināmība un emocionalitāte), pirms Jūs uzsākat vai turpināt šo zāļu lietošanu, aprunājieties ar savu ārstu (skatīt “Iespējamās blakusparādības” 4. punktā).
- Ja Jums ir demence, Jūsu ārsts individuāli izvērtēs, vai Valdoxan lietošana Jums ir piemērota.

Ārstēšanas laikā ar Valdoxan:

Kā rīkoties, lai izvairītos no iespējamiem smagiem aknu darbības traucējumiem

- **Pirms ārstēšanas uzsākšanas** ārstam jāpārbauda, kā darbojas Jūsu aknas. Dažiem pacientiem, lietojot Valdoxan, var paaugstināties aknu enzīmu līmenis asinīs. Tāpēc šādos laikos jāveic aknu darbības pārbaudes:

	Pirms ārstēšanas uzsākšanas vai devas palielināšanas	Apmēram pēc 3 nedēļām	Apmēram pēc 6 nedēļām	Apmēram pēc 12 nedēļām	Apmēram pēc 24 nedēļām
Asins analīzes	✓	✓	✓	✓	✓

Pamatojoties uz šo pārbažu rezultātiem, Jūsu ārsts izlems, vai Jums jāsāk vai jāturpina lietot Valdoxan (skatīt arī “*Kā lietot Valdoxan*” 3. punktā).

Esiet piesardzīgs, ja novērojat aknu darbības traucējumu pazīmes un simptomus

- **Ja Jūs novērojat** kādu no tālāk minētajiem aknu darbības traucējumu simptomiem: **neparasti tumšs urīns, gaiši izkārnījumi, dzeltena āda/acu āboli, sāpes vēdera labajā pusē augšdaļā, neparasts nogurums (īpaši saistībā ar citiem iepriekš minētajiem simptomiem), nekavējoties konsultējieties ar ārstu, kurš var likt Jums pārtraukt lietot Valdoxan.**

Valdoxan efektivitāte pacientiem no 75 gadu vecuma nav noteikta, tādēļ šiem pacientiem lietot Valdoxan nav atļauts.

Domas par pašnāvību un depresijas pastiprināšanās

Ja Jums ir depresija, reizēm var būt domas par paškaitējumu vai pašnāvību. Šīs domas var pastiprināties, ja antidepresantus sākat lietot pirmo reizi, jo nepieciešams laiks, parasti apmēram divas nedēļas, bet dažkārt vēl vairāk, līdz zāles sāk iedarboties.

Šādas domas biežāk var rasties:

- ja jau iepriekš Jums ir bijušas domas par paškaitējumu vai pašnāvību;
- ja Jūs esat gados jauns cilvēks. Klīniski pētījumi sniedz informāciju, ka palielināts pašnāvnieciskas uzvedības risks ir jauniem pieaugušajiem, kas jaunāki par 25 gadiem, un kuri psihisku traucējumu ārstēšanai lieto antidepresantus.

Ja Jums ir domas par paškaitējumu vai pašnāvību, jebkurā diennakts laikā nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai dodieties uz slimnīcu.

Jums var palīdzēt tas, ka savam radniekam vai tuvam draugam izstāstāt par depresiju un lūdzat izlasīt šo lietošanas instrukciju, Jums vajadzētu viņiem lūgt, lai viņi Jums pasaka, ja viņiem šķiet, ka Jūsu depresīvie traucējumi pastiprinās, vai arī viņiem rodas bažas par pārmaiņām Jūsu uzvedībā.

Bērni un pusaudži

Valdoxan nav ieteicams bērniem līdz 7 gadu vecumam informācijas trūkuma dēļ. Dati nav pieejami. Valdoxan nedrīkst lietot bērni un pusaudži vecumā no 7 līdz 17 gadiem, jo drošums un efektivitāte nav pierādīti.

Citas zāles un Valdoxan

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Jūs nedrīkstat lietot Valdoxan kopā ar noteiktām zālēm (skatīt arī „*Nelietojiet Valdoxan šādos gadījumos*” 2. punktā): fluvoksamīnu (citām zālēm depresijas ārstēšanai), ciprofloksacīnu (antibiotiku), jo tās var mainīt sagaidāmo agomelatīna daudzumu Jūsu asinīs.

Noteikti pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm: propranololu (bēta blokators, kuru izmanto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanā) vai enoksacīnu (antibiotika).

Noteikti pastāstiet ārstam, ja dienā izsmēķējat vairāk par 15 cigaretēm.

Valdoxan kopā ar alkoholu

Valdoxan lietošanas laikā nav ieteicams lietot alkoholu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Valdoxan lietošanas laikā barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Jūs varat izjust reiboni vai miegainību, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Pirms transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas pārliedzinieties, ka Jūsu reakcija ir normāla.

Valdoxan satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, sazinieties ar ārstu.

Valdoxan satur nātriju

Valdoxan satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija katrā tablete, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Valdoxan

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā Valdoxan deva ir viena tablete (25 mg) pirms naktsmiera. Dažos gadījumos ārsts var parakstīt Jums lielāku devu (50 mg), kas ir divas tabletes pirms naktsmiera.

Lietošanas veids

Valdoxan ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tablete ir jānorij vesela, uzdzerot ūdeni. Valdoxan var lietot ēdienreizi laikā vai neatkarīgi no tām.

Ārstēšanas ilgums

Vairumam cilvēku ar depresiju Valdoxan sāk mazināt depresijas simptomus divu nedēļu laikā pēc ārstēšanas sākšanas.

Depresija Jums jāārstē pietiekami ilgi - vismaz 6 mēnešus, lai panāktu simptomu izzušanu.

Ārsts var turpināt Jūs ārstēt ar Valdoxan, arī kad jau jūtaties labāk, lai nepieļautu depresijas atjaunošanos.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ārsts novērtēs, vai Valdoxan lietošana Jums ir droša.

Aknu darbības uzraudzība (skatīt arī 2. punktu)

Jūsu ārsts veiks Jums laboratoriskās pārbaudes, lai pārbaudītu, vai Jūsu aknas darbojas pienācīgi, pirms ārstēšanas uzsākšanas un pēc tam periodiski ārstēšanas laikā, parasti pēc 3 nedēļām, 6 nedēļām, 12 nedēļām un 24 nedēļām. Ja ārsts palielinās devu līdz 50 mg, ir jāveic laboratoriskās pārbaudes tajā brīdī un pēc tam periodiski ārstēšanas laikā, parasti pēc 3 nedēļām, 6 nedēļām, 12 nedēļām un 24 nedēļām. Kā arī pārbaudes tiks veiktas, ja ārsts to uzskatīs par nepieciešamu.

Jūs nedrīkstat lietot Valdoxan, ja Jūsu aknas nedarbojas pienācīgi labi.

Kā pāriet no cita antidepresanta (SSAI/SNAI) uz Valdoxan lietošanu?

Ja Jūsu ārsts Jūsu iepriekš lietoto antidepresantu no SSAI vai SNAI grupas nomainīs uz Valdoxan, viņš ieteiks Jums, kā pārtraukt iepriekšējo zāļu lietošanu, uzsākot Valdoxan lietošanu.

Jums dažas nedēļas var būt terapijas atcelšanas simptomi, kas saistīti ar Jūsu iepriekš lietoto zāļu lietošanas pārtraukšanu, pat, ja iepriekš lietotā antidepresanta deva ir samazināta pakāpeniski.

Atcelšanas simptomi ir šādi: reibonis, notirpums, miega traucējumi, uzbudinājums vai trauksme, galvassāpes, slikta dūša, vemšana un trīce. Parasti šie efekti ir viegli līdz vidēji izteikti un spontāni izzūd dažu dienu laikā.

Ja Valdoxan sāk lietot, vienlaicīgi pakāpeniski samazinot iepriekš lieto zāļu devu, iespējamās zāļu atcelšanas simptomus nedrīkst kļūdaini novērtēt kā Valdoxan agrīnās efektivitātes trūkumu.

Jums jāpārrunā ar savu ārstu labākais veids, kā pārtraukt iepriekšējā antidepresanta lietošanu, uzsākot Valdoxan lietošanu.

Ja esat lietojis Valdoxan vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis lielāku Valdoxan daudzumu nekā vajadzētu vai ja, piemēram, bērns ir nejauši apēdis zāles, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Pieredze par Valdoxan pārdozēšanu ir ierobežota, bet ir ziņots par sāpēm vēdera augšdaļā, miegainību, nespēku, uzbudinājumu, nemieru, spriedzi, reiboni, cianozi vai savārgumu.

Ja esat aizmirsis lietot Valdoxan

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Turpiniet ar nākamo devu parastā laikā.

Uz tablešu blistera iespiestais kalendārs palīdzēs Jums atcerēties, kad esat lietojis pēdējo Valdoxan tableti.

Ja pārtraucat lietot Valdoxan

Nepārtrauciet zāļu lietošanu bez konsultēšanās ar ārstu, pat ja Jūs jūtaties labāk.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Vairums blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas. Parasti tās rodas pirmajās divās ārstēšanas nedēļās un ir pārejošas.

Blakusparādības var būt šādas:

- Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem): galvassāpes.
- Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem): reibonis, miegainība, miega traucējumi (bezmiegs), slikta dūša, caureja, aizcietējums, sāpes vēderā, muguras sāpes, nogurums, trauksme, neparasti sapņi, paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs, vemšana, ķermeņa masas palielināšanās.
- Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem): migrēna, “skudriņu skraidīšana” roku un kāju pirkstos (parestēzija), redzes miglošanās, nemierīgo kāju sindroms (traucējums, kam raksturīga nekontrolējama vajadzība kustināt kājas), troksnis ausīs, pastiprināta svīšana (hiperhidroze), ekzēma, nieze, nātrene, uzbudinājums, aizkaitināmība, trauksme, agresīva uzvedība, nakts murgi, mānija/ hipomānija (skatīt arī „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā” 2. apakšpunktā), pašnāvnieciskas domas vai uzvedība, apmulsums, ķermeņa masas samazināšanās, muskuļu sāpes.
- Retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem): stipri ādas izsitumi (eritematozi izsitumi), sejas tūska (pietūkums) un angioedēma (sejas, lūpu, mēles un/ vai rīkles tūska, kas var radīt elpošanas vai rīšanas traucējumus), hepatīts, ādas vai acu ābolu iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte), aknu mazspēja*, halucinācijas, nespēja būt mierīgam (fizisku un garīgu traucējumu dēļ), nespēja pilnībā iztukšot urīnpūsli.

* Ir ziņots par dažiem gadījumiem, kuru rezultātā bijusi nepieciešama aknu transplantācija vai iestājusies nāve.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Par blakusparādībām Jūs varat ziņot arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālo ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt sniegt vairāk informācijas par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Valdoxan

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Valdoxan satur

- Aktīvā viela ir agomelatīns. Katra apvalkotā tablete satur 25 mg agomelatīna.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - laktozes monohidrāts, kukurūzas ciete, povidons (K30), nātrija cietes glikolāta A tips, stearīnskābe, magnija stearāts, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, hipromeloze, glicerīns, makrogols (6000), dzeltenais dzelzs oksīds (E172) un titāna dioksīds (E171).

Valdoxan ārējais izskats un iepakojums

Valdoxan 25 mg apvalkotās tabletes (tablete) ir iegarenas, oranži-dzeltenas.

Valdoxan 25 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas kalendāriepakojumā (blisteros) pa 14, 28, 56, 84 vai 98 tabletēm. Ir pieejams arī iepakojums lietošanai slimnīcā pa 100 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

Ražotājs

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

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

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

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

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

S.A. Servier Benelux N.V.
Tél/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
Tél: +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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Sími: +354 540 8000

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<https://www.ema.europa.eu>