

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Valdoxan 25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg agomelatínu

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 61,8 mg laktózy (ako monohydrátu) Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Oranžovožltá podlhovastá, 9,5 mm dlhá, 5,1 mm široká filmom obalená tableta.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Valdoxan je indikovaný na liečbu epizód veľkej depresie u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 25 mg raz denne, užitá perorálne pred spaním.

Po dvoch týždňoch liečby, ak nenastalo zlepšenie symptómov, môže byť dávka zvýšená na 50 mg raz denne, t.j. dve 25 mg tablety užívané naraz pred spaním.

Rozhodnutie zvýšiť dávku sa musí vykonať s prihliadnutím na vyššie riziko zvýšenia transamináz. Akékoľvek zvýšenie dávky na 50 mg sa má vykonať na základe pomeru prínos/riziko u jednotlivého pacienta a pri striktnom dodržaní monitorovania testov pečeňových funkcií.

Testy pečeňových funkcií sa majú vykonávať u všetkých pacientov pred začatím liečby. Liečba sa nesmie začať, ak transaminázy presiahnu 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia (pozri časti 4.3 a 4.4).

Počas liečby sa majú transaminázy pravidelne monitorovať, po približne troch týždňoch, šiestich týždňoch (koniec akútnej fázy), po dvanástich týždňoch a dvadsiatich štyroch týždňoch (koniec udržiavacej fázy), a potom nasledovne, keď sú klinicky indikované (pozri tiež časť 4.4). Liečba sa má zastaviť, ak transaminázy presiahnu 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia.

Testy pečeňových funkcií sa majú opäť vykonávať pri zvýšení dávky s rovnakou frekvenciou ako na začiatku liečby.

Trvanie liečby

Pacienti s depesiou sa majú liečiť dostatočne dlhé obdobie, najmenej 6 mesiacov, aby sa tak zabezpečilo, že sú bez symptómov.

Zmena liečby z antidepresíva skupiny SSRI/SNRI na agomelatín

Po ukončení liečby antidepresívom skupiny SSRI/SNRI môžu pacienti zaznamenať príznaky z vysadenia.

Má sa konzultovať SPC súčasne užívaného SSRI/SNRI, ako ukončiť liečbu tak, aby sa týmto

príznakom zabránilo. Agomelatin sa môže začať užívať ihneď počas znižovania dávky SSRI/SNRI (pozri časť 5.1).

Ukončenie liečby

Pri ukončení liečby nie je potrebné postupné znižovanie dávky.

Osobitné skupiny pacientov

Starší

Účinnosť a bezpečnosť agomelatínu (25 až 50 mg/deň) boli stanovené u starších pacientov s depresiou (<75 rokov). U pacientov ≥ 75 rokov nebol preukázaný účinok. Preto sa agomelatin nemá používať u pacientov v tejto vekovej skupine (pozri časti 4.4 a 5.1). Žiadna úprava dávky s ohľadom na vek nie je potrebná (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek nebola pozorovaná žiadna relevantná zmena farmakokinetických parametrov agomelatínu. Avšak k dispozícii sú iba obmedzené klinické údaje o použití agomelatínu u depresívnych pacientov so závažnou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek, s epizódami veľkej depresie. Preto je potrebná opatrnosť pri predpisovaní agomelatínu týmto pacientom.

Porucha funkcie pečene

Agomelatin je kontraindikovaný u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Deti od narodenia do <7 rokov

Použitie agomelatínu na liečbu epizód veľkej depresie u detí vo veku od narodenia do < 7 rokov nie je opodstatnené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Deti a dospievajúci od 7 do 17 rokov

Bezpečnosť a účinnosť agomelatínu u detí a dospievajúcich vo veku od 7 do 17 rokov na liečbu epizód veľkej depresie nebola stanovená. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2, ale na ich základe nie je možné vydať žiadne odporúčania týkajúce sa dávkovania.

Spôsob podávania

Na vnútorné použitie.

Filmom obalené tablety Valdoxanu sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Porucha funkcie pečene (napr. cirhóza alebo aktívne ochorenie pečene) alebo zvýšenie sérových transamináz presahujúce 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia (pozri časti 4.2 a 4.4).

Súbežné používanie silných inhibítorov CYP1A2 (napr. fluvoxamín, ciprofloxacín) (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovanie funkcií pečene

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov liečených agomelatinom hlásené prípady poškodenia pečene, vrátane zlyhania pečene (u pacientov s rizikovými faktormi poškodenia pečene bolo výnimočne hlásených niekoľko prípadov s fatálnym následkom alebo transplantáciou pečene), zvýšenie hladín pečeňových enzýmov presahujúcich 10-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia, hepatitídy a žltacky (pozri časť 4.8). Väčšina z nich sa vyskytla počas prvých mesiacov liečby. Forma poškodenia pečene je prevažne hepatocelulárna so zvýšenými sérovými transaminázami, ktoré

sa obvykle vrátiť k normálnym hladinám po prerušení liečby agomelatinom.

Pred začatím liečby je potrebná opatrnosť a v priebehu liečby sa má u všetkých pacientov vykonávať dôsledné sledovanie, najmä ak sú prítomné rizikové faktory poškodenia pečene alebo pri súbežnej liečbe liekmi spojenými s rizikom poškodenia pečene.

Pred začatím liečby

Liečba Valdoxanom sa má predpísať len po starostlivom zvážení prínosu a rizika u pacientov s rizikovými faktormi poškodenia pečene napr.:

- obezitou/nadváhou/nealkoholovým tukovým ochorením pečene, diabetom,
- poruchou užívania alkoholu a/alebo konzumáciou veľkého množstva alkoholu a u pacientov súbežne užívajúcich lieky spojené s rizikom poškodenia pečene.

Počiatkové testy pečeňových funkcií sa majú vykonať u všetkých pacientov a liečba sa nesmie začať u pacientov, u ktorých počiatkové hodnoty ALT a/alebo AST > 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia (pozri časť 4.3). Pri podávaní Valdoxanu pacientom so zvýšenými transaminázami pred liečbou (> horná hranica normálneho rozmedzia a □ 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia) je potrebná opatrnosť.

• Frekvencia testov pečeňových funkcií

- pred začatím liečby

- a potom:

- po približne 3 týždňoch,
- po približne 6 týždňoch (koniec akútnej fázy),
- po približne 12 a 24 týždňoch (koniec udržiavacej fázy)
- a potom nasledovne, keď sú klinicky indikované.

- Testy pečeňových funkcií sa majú opäť vykonávať pri zvýšení dávky s rovnakou frekvenciou ako na začiatku liečby.

Ak sa rozvinú zvýšené sérové transaminázy u ktoréhokoľvek pacienta, majú sa testy pečeňových funkcií zopakovať do 48 hodín.

Počas liečby

Liečba Valdoxanom sa má okamžite ukončiť:

- ak sa objavia symptómy alebo prejavy možného poškodenia pečene (ako tmavý moč, svetlo sfarbená stolica, zožltnutie kože/očí, bolesť v pravej hornej časti brucha, pretrvávajúca vzniknutá a nevysvetliteľná únava).
- ak zvýšenie sérových transamináz presiahne 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia.

Po ukončení liečby Valdoxanom sa majú testy pečeňových funkcií opakovať, až kým sa sérové transaminázy nevrátia do normálu.

Pediatrická populácia

Valdoxan sa neodporúča na liečbu depresie u pacientov mladších ako 18 rokov, keďže bezpečnosť a účinnosť agomelatinu neboli stanovené. V klinických štúdiách u detí a dospievajúcich liečených inými antidepresívami sa pozorovalo častejšie suicidálne správanie (suicidálny pokus a suicidálne myšlienky) a hostilita (hlavne agresia, protichodné správanie a hnev) v porovnaní s tými, ktorí boli liečení placebom.

U agomelatinu bolo hlásených príliš málo samovražedných udalostí na to, aby bolo možné vykonať zmysluplné porovnanie medzi agomelatinom a placebom. Súhrnné údaje z klinických skúšaní s agomelatinom 25 mg ukázali, že samovražedné udalosti sa vyskytli s vyššou frekvenciou u dospievajúcich (3,1 %) v porovnaní s dospelými (1,2 %), pozri časť Samovražda/samovražedné myšlienky nižšie a časť 4.8.

V súhrnných údajoch z klinických štúdií boli hepatálne nežiaduce udalosti hlásené častejšie u dospievajúcich (6,3%) v porovnaní s dospelými (1,7 %).

Údaje o dlhodobej bezpečnosti sú obmedzené. Zahŕňa to dlhodobé skúsenosti s rastom, telesným dospievaním (pozri časť 5.1) a kognitívnymi funkciami.

Starší

U pacientov ≥ 75 rokov nebol preukázaný účinok agomelatínu, preto agomelatín nemá byť používaný u pacientov tejto vekovej skupiny (pozri tiež časti 4.2 a 5.1).

Použitie u starších s demenciou

Valdoxan sa nemá používať na liečbu epizód veľkej depresie u starších pacientov s demenciou, vzhľadom k tomu, že bezpečnosť a účinnosť Valdoxanu u týchto pacientov nebola stanovená.

Bipolárna porucha/ mánia/ hypománia

Valdoxan sa má používať s opatrnosťou u pacientov s bipolárnou poruchou, mániou alebo hypomániou v anamnéze a liečba sa má ukončiť, ak sa u pacienta rozvíjajú manické symptómy (pozri časť 4.8).

Samovražda/samovražedné myšlienky

Depresia sa dáva do súvislosti so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, sebapoškodením a samovraždou (udalosti spojené so samovraždou). Toto riziko pretrváva až do nástupu zjavnej remisie. Nakoľko sa zlepšenie nemusí ukázať počas prvých alebo viacerých týždňov liečby, pacienti musia byť starostlivo monitorovaní, až kým nenastane zlepšenie. Vo všeobecnosti klinické skúsenosti ukazujú, že riziko samovraždy sa môže zvýšiť v skorých štádiách zotavovania.

Pacienti s anamnézou suicidálnych príhod alebo s významnými prejavmi samovražedných myšlienok pred začatím liečby, majú väčšie riziko samovražedných myšlienok alebo samovražedných pokusov, a preto majú byť starostlivo sledovaní počas liečby. Meta-analýza placebom kontrolovaných klinických skúšaní antidepresívnych liekov u dospelých pacientov so psychiatrickými poruchami ukázala zvýšené riziko samovražedného správania s antidepresívami, v porovnaní s placebom u pacientov mladších ako 25 rokov.

Pacientov, obzvlášť s vysokým rizikom suicidálnych myšlienok, je potrebné hlavne na začiatku liečby a po zmene dávkovania starostlivo monitorovať. Pacienti (a ich opatrovatelia) majú byť upozornení na potrebu sledovania výskytu klinického zhoršenia, samovražedného správania alebo myšlienok a neobyčajných zmien v správaní a vyhľadať lekársku pomoc hneď, ako sa tieto príznaky objavia.

Kombinácia s inhibítormi CYP1A2 (pozri časti 4.3 a 4.5)

Je potrebná opatrnosť pri predpisovaní Valdoxanu so stredne silnými inhibítormi CYP1A2 (napr. propranolol, enoxacín), ktoré môžu viesť k zvýšenej expozícii agomelatínu.

Intolerancia laktózy

Valdoxan obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Hladina sodíka

Valdoxan obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. liek je v podstate „bez sodíka“.

4.5 Liekové a iné interakcie

Potenciálne interakcie ovplyvňujúce agomelatín

Agomelatín je metabolizovaný hlavne cytochrómom P450 1A2 (CYP1A2) (90 %) a CYP2C9/19 (10 %). Lieky, ktoré interagujú s týmito izoenzýmami, môžu znižovať alebo zvyšovať biologickú

dostupnosť agomelatínu.

Fluvoxamín, silný CYP1A2 a stredne silný CYP2C9 inhibítor významne inhibuje metabolizmus agomelatínu, výsledkom čoho je 60-násobné (rozmedzie 12-412) zvýšenie expozície agomelatínu. Preto súbežné podanie Valdoxanu so silnými inhibítormi CYP1A2 (napr. fluvoxamín, ciprofloxacín) je kontraindikované.

Kombinácia agomelatínu s estrogénmi (stredne silné inhibítory CYP1A2) má za následok niekoľkonásobnú zvýšenú expozíciu agomelatínu. Zatiaľ čo u 800 pacientov liečených v kombinácii s estrogénmi neboli žiadne špecifické signály o bezpečnosti, pri predpisovaní agomelatínu s inými stredne silnými inhibítormi CYP1A2 (napr. propranolol, enoxacín) je potrebná opatrnosť, dokiaľ sa nezíska viac skúseností (pozri časť 4.4).

Rifampicín, induktor všetkých troch cytochrómov podieľajúci sa na metabolizme agomelatínu, môže znížiť biologickú dostupnosť agomelatínu.

Fajčenie indukuje CYP1A2 a bolo preukázané, že znižuje biologickú dostupnosť agomelatínu, najmä u ťažkých fajčiarov (≥ 15 cigariet/deň) (pozri časť 5.2).

Potenciál agomelatínu ovplyvňovať iné lieky

In vivo agomelatín neindukuje izoenzýmy CYP450. Agomelatín neinhibuje ani CYP1A2 *in vivo* ani ostatné CYP450 *in vitro*. Preto agomelatín nemodifikuje expozíciu liekov metabolizovaných CYP 450.

Iné lieky

Žiadne dôkazy o farmakokinetických alebo farmakodynamických interakciách s liekmi, ktoré môžu byť predpisované v cieľovej populácii súbežne s Valdoxanom neboli zistené v klinických skúškach 1. fázy: benzodiazepíny, lítium, paroxetín, flukonazol a teofylín.

Alkohol

Kombinácia agomelatínu s alkoholom sa neodporúča. Elektrokonvulzívna terapia (ECT)

Nie sú žiadne skúsenosti so súbežným používaním agomelatínu a ECT. Štúdie na zvieratách nepreukázali prokonvulzívne vlastnosti (pozri časť 5.3). Preto sa klinické dôsledky ECT vykonávanej súbežne s liečbou agomelatínom, považujú za nepravdepodobné.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití agomelatínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu Valdoxanu počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa agomelatín/metabolity vylučujú do materského mlieka u ľudí. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie agomelatínu/metabolitov do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko pre novorodencov/dojčatá nemôže byť vylúčené. Musí sa rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/zdržať sa liečby Valdoxanom, pričom treba brať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

Fertilita

Reprodukčné štúdie u potkana a králika preukázali, že agomelatín nemá žiadny účinok na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Agomelatín má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na to, že závraty a ospalosť sú častými nežiaducimi účinkami, pacienti sa majú upozorniť na ich schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce účinky boli zvyčajne mierne alebo stredne závažné a vyskytovali sa v priebehu prvých dvoch týždňoch liečby. Najčastejšími nežiaducimi účinkami boli bolesť hlavy, nauzea a závraty. Tieto nežiaduce účinky boli obvykle prechodné a spravidla nevedli k prerušeniu liečby.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky v nižšie uvedenej tabuľke boli pozorované v placebom kontrolovaných a aktívne kontrolovaných klinických skúšaniach u dospelých.

Nežiaduce účinky sú uvedené nižšie za použitia nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). Frekvencie neboli upravené vzhľadom na placebo.

Trieda orgánového systému	Frekvencia	Preferovaný termín
Psychické poruchy	Časté	Úzkosť
		Abnormálne sny*
	Menej časté	Samovražedné myšlienky alebo správanie (pozri časť 4.4)
		Agitácia a súvisiace symptómy* (ako sú podráždenosť a únava)
		Agresivita*
		Nočné mory*
		Mania/hypomania*
		Tieto symptómy môžu byť tiež spôsobené základným ochorením (pozri časť 4.4). Stav zmätenosti*
	Zriedkavé	Halucinácie
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Závrat
		Ospalosť
		Nespavosť
	Menej časté	Migréna
		Parestézia
		Syndróm nepokojných nôh*
	Zriedkavé	Akatízia
Poruchy oka	Menej časté	Rozmazané videnie
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	Tinitus*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Nauzea
		Hnačka
		Zápcha
		Bolesť brucha
		Vracanie*
Poruchy pečene a	Časté	Zvýšené hladiny ALT a/alebo AST (v

Žlčových ciest		klinických skúškach, zvýšenia > 3- násobok hornej hranice normálneho rozmedzia pre ALT a/alebo AST sa pozorovali u 1,2 % pacientov liečených agomelatinom v dávke 25 mg denne a 2,6 % pacientov liečených agomelatinom v dávke 50 mg denne vs. 0,5% pacientov, ktorí dostávali placebo).
	Menej časté	Zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy* (GGT) (> 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia)
	Zriedkavé	Hepatitída
		Zvýšená hladina alkalické fosfatázy* (> 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia)
		Zlyhanie pečene* (1)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Žltáčka*
		Zvýšené potenie
		Ekzém
		Pruritus*
	Zriedkavé	Urtikária*
		Erytematózna vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Edém tváre a angioedém*
	Menej časté	Bolesť chrbta
		Myalgia*
Poruchy obličiek a močových ciest	Zriedkavé	Retencia moču*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Únava
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšenie telesnej hmotnosti*
	Menej časté	Zníženie telesnej hmotnosti*

* Frekvencia stanovená z klinických skúšaní na nežiaduce reakcie, ktoré boli zistené zo spontánneho hlásenia.

(1) U pacientov s rizikovými faktormi poškodenia pečene bolo výnimočne hlásených niekoľko prípadov s fatálnym následkom alebo transplantáciou pečene.

Pediatrická populácia

Celkovo 80 detí vo veku od 7 do menej ako 12 rokov a 319 dospievajúcich pacientov vo veku od 12 do 17 rokov so stredne ťažkou až ťažkou veľkou depresívnou poruchou bolo liečených agomelatinom v dvojito zaslepenej, aktívne (fluoxetín) a placebom kontrolovanej štúdii.

Vo všeobecnosti bol bezpečnostný profil agomelatinu 25 mg u dospievajúcich v pívotnej štúdii (dvojito zaslepená kontrolovaná časť) podobný ako u dospelých, s výnimkou nauzey, ktorá sa u dospievajúcich vyskytovala častejšie (13,3 %) ako u dospelých (6,3%).

Súhrnné údaje z klinických štúdií s agomelatinom ukázali, že nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (akejkoľvek príčinnej súvislosti) boli hlásené s vyššou frekvenciou u dospievajúcich ako u dospelých (67,2 % v porovnaní s 60,4 % pacientov, ktorí hlásili aspoň jednu nežiaducu udalosť a 10,4 % v porovnaní s 3,5 % pacientov, ktorí hlásili aspoň jednu závažnú nežiaducu udalosť).

Hepatálne nežiaduce udalosti hlásilo 6,3 % dospievajúcich v porovnaní s dospelými (1,7 %).

Samovražedné udalosti (napr. samovražedné správanie, samovražedné myšlienky, pokus o samovraždu a seba poškodenie) sa vyskytli s vyššou frekvenciou u dospievajúcich (3,1 %, 10 udalostí hlásených u 6 pacientov) v porovnaní s dospelými (1,2 %, 66 udalostí hlásených u 65 pacientov) (pozri časť 4.4.).

Údaje o dlhodobej bezpečnosti agomelatínu 25 mg u dospelých sú obmedzené. Zahŕňa to dlhodobé skúsenosti s rastom, telesným dospievaním (pozri časť 5.1) a kognitívnymi funkciami.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenie na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

S predávkovaním agomelatínom sú len obmedzené skúsenosti. Skúsenosti s predávkovaním agomelatínom naznačujú, že boli hlásené bolesti v epigastriu, somnolencia, únava, agitácia, úzkosť, tenzia, závrat, cyanóza alebo nevoľnosť. Jeden jedinec, ktorý užil 2 450 mg agomelatínu, sa uzdravil spontánne bez kardiovaskulárnych a biologických abnormalít.

Liečba

Nie sú známe žiadne špecifické antidotá pre agomelatín. Liečba predávkovania má pozostávať z liečby klinických symptómov a rutinného monitorovania.

Odporúča sa lekárske sledovanie v špecializovanom zariadení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptiká, iné antidepresíva, ATC kód: N06AX22

Mechanizmus účinku

Agomelatín je melatonínergický agonista (MT_1 a MT_2 receptorov) a $5-HT_{2C}$ antagonist. Štúdie zisťujúce väzbu naznačujú, že agomelatín nemá účinok na vychytávanie monoamínov a nemá afinitu k α , β adrenergným, histaminergným, cholinergným, dopaminergným a benzodiazepínovým receptorom.

Agomelatín resynchronizuje cirkadiánne rytmy na zvieracích modeloch narušeného cirkadiánneho rytmu.

Agomelatín zvyšuje uvoľňovanie noradrenalinu a dopamínu špecificky vo frontálnej kôre a nemá žiadny vplyv na extracelulárne hladiny serotonínu.

Farmakodynamické účinky

Agomelatín preukázal účinok podobný antidepresívnemu na zvieracích modeloch depresie (test naučenej bezmocnosti, test zúfalstva, chronický mierny stres), ako aj na modeloch desynchronizácie cirkadiánneho rytmu a na modeloch súvisiacich so stresom a úzkosťou.

U ľudí má agomelatín pozitívne vlastnosti na fázový posun; navodzuje fázový posun spánku, znižovanie telesnej teploty a uvoľňovanie melatonínu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť u dospelých

Účinnosť a bezpečnosť agomelatínu pri epizódach veľkej depresie boli skúmané v klinickom programe zahŕňajúcom 7 900 pacientov liečených agomelatínom.

Desať placebom kontrolovaných skúšok bolo vykonaných na zistenie krátkodobej účinnosti agomelatínu pri epizódach veľkej depresie u dospelých s fixnou dávkou a/alebo s titráciou dávky nahor. Na konci liečby (po 6 až 8 týždňoch) bola preukázaná signifikantná účinnosť agomelatínu 25- 50 mg v šiestich z desiatich krátkodobých dvojito slepých placebom kontrolovaných skúškach.

Primárnym koncovým ukazovateľom bola zmena skóre v HAM-D oproti počiatočným hodnotám. Agomelatin sa neodlišoval od placebo v dvoch skúškach, kde aktívna kontrola paroxetínu a fluoxetínu preukázala citlivosť voči skúšaniam. Agomelatin nebol priamo porovnaný s paroxetínom a fluoxetínom, keďže tieto komparátory boli pridané za účelom zabezpečiť skúšku citlivosti v štúdiu. V dvoch iných skúškach nebolo možné dospieť k žiadnym záverom, pretože aktívne kontroly, paroxetín alebo fluoxetín, sa neodlišovali od placebo. Avšak, v týchto skúškach nebolo dovolené zvýšiť začiatkovú dávku agomelatínu, paroxetínu ani fluoxetínu, aj keď odpoveď nebola adekvátne. Účinnosť bola tiež preukázaná u pacientov s ťažkou depresívnou epizódou (počiatočná HAM-D $\geq$ 25) vo všetkých pozitívnych placebom kontrolovaných skúškach.

Miera terapeutického odozvy bola štatisticky významne vyššia pri agomelatíne v porovnaní s placebom. Superiorita (2 skúšky) a non-inferiorita (4 skúšky) boli preukázané v šiestich zo siedmich skúškach účinnosti u heterogénnej populácie depresívnych dospelých pacientov proti SSRI/SNRI (sertralín, escitalopram, fluoxetín, venlafaxín alebo duloxetín). Antidepresívny účinok bol hodnotený s HAM-D-17 skóre ako primárny alebo sekundárny koncový ukazovateľ.

Zachovanie antidepresívnej účinnosti bolo preukázané v skúške zameranej na prevenciu relapsov. Pacienti odpovedajúci na 8/10-týždňovú akútnu open-label liečbu agomelatínom 25-50 mg raz denne boli randomizovaní buď na agomelatin 25-50 mg raz denne alebo na placebo počas ďalších 6 mesiacov. Agomelatin 25-50 mg raz denne preukázal štatisticky významnú prevahu v porovnaní s placebom ($p = 0,0001$) v primárnom výstupnom kritériu, v prevencii relapsov depresie, hodnotených ako čas do relapsu. Incidencia relapsu počas 6-mesačného obdobia dvojito slepého sledovania bola 22 % pri agomelatíne a 47 % pri placebe.

U zdravých dobrovoľníkov agomelatin nemení dennú bdelosť a pamäť. U pacientov s depresiou liečba agomelatínom 25 mg zvýšila pomalovlnný spánok bez zmeny zastúpenia REM (Rapid Eye Movement) alebo REM latencie spánku. Agomelatin 25 mg tiež indukoval časový posun nástupu spánku a minimalizáciu srdcovej frekvencie. Od prvého týždňa liečby sa nástup a kvalita spánku signifikantne zlepšili bez dennej ťažkopádosti podľa zhodnotenia pacientov.

V špecifickej skúške sexuálnej dysfunkcie porovnávajúcej skóre sexuálnej túžby alebo orgazmu pomocou stupnice SEXFX (Sex Effects Scale) bol u pacientov s depresiou v remisii na agomelatíne zistený číselný trend (štatisticky nie významný) smerom k nižšiemu výskytu sexuálnych dysfunkcií ako u pacientov na venlafaxíne. Súhrnná analýza skúšok pomocou stupnice ASEX (Arizona Sexual Experience Scale) ukázala, že agomelatin nebol spojený so sexuálnou dysfunkciou. U zdravých dobrovoľníkov agomelatin chránil sexuálne funkcie v porovnaní s paroxetínom.

V klinických skúškach mal agomelatin neutrálny vplyv na srdcovú frekvenciu a krvný tlak.

V skúške určenej na zhodnotenie symptómov ukončenia liečby pomocou dotazníka Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS) u pacientov s depresiou v remisii, agomelatin neindukoval syndróm ukončenia liečby po náhlom prerušení liečby.

Agomelatin nemá žiadny potenciál pre abúzus, ako bolo namerané v štúdiách u zdravých dobrovoľníkov, podľa špecifickej vizuálnej analógovej stupnice alebo podľa dotazníka ARCI (Addiction Research Center Inventory 49 check-list).

Placebom kontrolovaná 8-týždňová skúška agomelatínu 25-50 mg/deň u starších pacientov s depresiou (≥ 65 rokov, $N=222$, z toho 151 liečených agomelatínom) preukázala štatisticky významný rozdiel 2,67 bodov celkového skóre HAM-D, primárneho sledovaného ukazovateľa. Odpovedajúca hodnota analýzy favorizuje agomelatin. Žiadne zlepšenie sa nepozorovalo u veľmi starých pacientov (≥ 75 rokov, $N=69$, z toho 48 liečených agomelatínom). Tolerancia agomelatínu u starších pacientov bola porovnateľná s pozorovanou u mladších dospelých.

Špecifické kontrolované 3-týždňové skúšanie sa vykonalo u pacientov trpiacich veľkou depresívnou poruchou, u ktorých nedošlo k dostatočnému zlepšeniu paroxetínom (SSRI) alebo venlafaxínom (SNRI). Keď sa prechádza z týchto antidepresív na agomelatin príznaky z vysadenia sa objavujú po ukončení liečby pomocou SSRI alebo SNRI, buď po náhlom ukončení alebo po postupnom ukončení predchádzajúcej liečby. Tieto príznaky z vysadenia môžu byť zamenené s nedostatočným skorým účinkom agomelatínu.

Percento pacientov s najmenej jedným príznakom z vysadenia jeden týždeň po zastavení liečby

SSRI/SNRI bolo nižšie v skupine s dlhou dobou znižovania dávky (postupné ukončenie predchádzajúcej liečby SSRI/SNRI počas 2 týždňov) ako v skupine s krátkou dobou znižovania dávky (postupné ukončenie predchádzajúcej liečby SSRI/SNRI počas 1 týždňa) a ako v skupine s náhlou substitúciou (náhle ukončenie): 56,1 %, 62,6 % a 79,8 %, v tomto poradí.

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť dvoch dávok (10 mg a 25 mg) agomelatínu na liečbu stredne ťažkých až ťažkých epizód veľkej depresie, ak depresia nereaguje na samotnú psychologickú liečbu, sa hodnotila v 12-týždňovej, randomizovanej, dvojito zaslepenej a placebom kontrolovanej štúdii s paralelnými skupinami (pozri časť 4.2). Fluoxetín (10 mg/deň s možnou úpravou na 20 mg/deň) bol pridaný na zabezpečenie citlivosti testu.

Pacienti (N=400; z toho 80 detí vo veku od 7 do menej ako 12 rokov a 320 dospelých vo veku od 12 do 17 rokov) so stredne ťažkou až ťažkou depresiou podľa DSM IV boli randomizovaní na užívanie agomelatínu 10 mg (N=102, z toho 81 dospelých), agomelatínu 25 mg (N=95, z toho 76 dospelých), placebo (N=103, z toho 82 dospelých) a fluoxetínu (N=100, z toho 81 dospelých).

Pacienti pred zaradením do štúdie nereagovali na psychosociálnu liečbu. Počas dvojito zaslepeného obdobia bolo raz mesačne poskytované psychosociálne poradenstvo (4., 8. a 12. týždeň).

Primárnym koncovým ukazovateľom bol upravený rozdiel medzi východiskovým stavom a 12. týždňom v hrubom celkovom skóre na škále CDRS-R (Children's Depression Rating Scale - Revised) pomocou 3-cestnej analýzy kovariancie ANCOVA. Predpokladom zaradenia do štúdie bolo hrubé skóre ≥ 45 . Hodnotenie CDRS-R sa vykonalo pri výberovej návšteve, pri zaradení (0. týždeň) a potom pri každej návšteve (t. j. v období dvojitého zaslepenia: 1. týždeň, 2. týždeň, 4. týždeň, 8. týždeň a 12. týždeň).

Hlavnými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti boli škály Clinical Global Impression – Severity of Illness (CGI-S), Improvement (CGI-I) a celkové skóre Adolescent Depression Rating Scale (ADRS).

Väčšinu pacientov v celkovej populácii tvorili ženy (62,5 %) s mediánom veku 14,0 rokov (rozpätie: 7 až 17 rokov). U väčšiny pacientov išlo o prvú epizódu depresie (71,5 %). Podľa kritérií DSM-IV-TR bola epizóda diagnostikovaná ako stredne ťažká u 61,8 % a ťažká (bez psychotických črt) u 38,3 %. Priemerná doba trvania aktuálnej epizódy bola $143,4 \pm 153,2$ dní s mediánom 96,0 dní (rozpätie od 29 do 1463 dní).

Pokiaľ ide o komorbidity, približne 6 % pacientov z celkovej populácie malo generalizovanú úzkostnú poruchu, 7 % sociálnu úzkostnú poruchu a 2 % separačnú úzkostnú poruchu.

Výsledky pre primárny koncový ukazovateľ, hrubé skóre CDRS-R vyjadrené ako zmena od východiskovej hodnoty po poslednú následnú hodnotu v celej populácii, ukázali pre agomelatín 25 mg v porovnaní s placebom rozdiel medzi skupinami 4,22; 95 %CI [0,63; 7,82]. Pre podskupinu dospelých bol odhadovaný rozdiel medzi skupinami 5,22 (95 %CI [1,03; 9,40]) pre agomelatín 25 mg v porovnaní s placebom.

V prípade sekundárnych koncových ukazovateľov, škály Clinical Global Impression – Severity of Illness (CGI-S) a Improvement (CGI-I), neboli pozorované štatisticky významné rozdiely medzi žiadnym zo skupín. Priemerný rozdiel medzi skupinou s agomelatínom 25 mg oproti skupine s placebom v ADRS-skóre bol 4,07, 95 % CI [0,68; 7,46].

Po skončení 12-týždňového dvojito zaslepeného obdobia mohli pacienti pokračovať vo voľiteľnom otvorenom 21-mesačnom predĺžení s dávkou agomelatínu 10 alebo 25 mg. Toto obdobie však nebolo navrhnuté ako štúdia prevencie relapsu a všetci pacienti dostávali flexibilné dávky agomelatínu. Užitočné údaje o účinnosti a bezpečnosti po 12 týždňoch sú preto obmedzené.

Stav telesného vývoja sa posudzoval podľa Tannerovej stupnice. Hoci sú údaje obmedzené, nenaznačujú vplyv agomelatínu na telesný vývoj podľa Tannerovej stupnice.

Ďalšie informácie o bezpečnosti sú uvedené v častiach 4.4 a 4.8.

K dispozícii sú len obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti v podskupine detí (vekové rozmedzie 7 - 11 rokov; celkovo 80 pacientov) vzhľadom na veľmi obmedzený počet pacientov (pozri časť 4.2). U detí bola zmena priemerného celkového hrubého skóre CDRS-R na konci krátkodobej fázy v absolútnej hodnote nižšia v skupine s agomelatínom 25 mg ($-17,1 \pm 13,3$) ako v skupine s placebom ($-19,0 \pm 18,3$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a biologická dostupnosť

Agomelatín sa po perorálnom podaní rýchlo a dobre ($\approx 80\%$) absorbuje. Absolútna biologická dostupnosť je nízka ($< 5\%$ pri terapeutickej perorálnej dávke) a interindividuálna variabilita je významná. Biologická dostupnosť je zvýšená u žien v porovnaní s mužmi. Biologická dostupnosť sa zvyšuje užívaním perorálnych kontraceptív a znižuje fajčením. Maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne v priebehu 1 až 2 hodín. V terapeutickom rozmedzí dávok sa systémová expozícia agomelatínu proporcionálne zvyšuje s dávkou. Pri vyšších dávkach sa vyskytuje saturácia first-pass efektu.

Prijem potravy (štandardné jedlo alebo jedlo s vysokým obsahom tuku) nemodifikuje biologickú dostupnosť alebo rýchlosť absorpcie. Variabilita je zvýšená s potravou s vysokým obsahom tuku.

Distribúcia

Distribučný objem v ustálenom stave je približne 35 l a väzba na plazmatické bielkoviny je 95 % bez ohľadu na koncentráciu a nemení sa s vekom ani u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ale voľná frakcia je dvojnásobná u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Biotransformácia

Po perorálnom podaní sa agomelatín rýchlo metabolizuje hlavne hepatálnym izoenzýmom CYP1A2; CYP2C9 a CYP2C19 izoenzýmy sú tiež zahrnuté, ale majú menší podiel.

Hlavné metabolity, hydroxylovaný a demetylovaný agomelatín nie sú aktívne a rýchlo sa konjugujú a vylučujú močom.

Eliminácia

Vylučovanie je rýchle, stredný plazmatický polčas je medzi 1 až 2 hodinami a klírens je vysoký (okolo 1100 ml/min) a v podstate metabolický.

Exkrécia je hlavne (80 %) močom a vo forme metabolitov, zatiaľ čo množstvo nezmeneného liečiva v moči je zanedbateľné.

Kinetika sa po opakovanom podávaní nemení.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa nepozorovala ($n=8$, jednorázová dávka 25 mg) žiadna relevantná zmena farmakokinetických parametrov, ale je potrebná opatrnosť u pacientov s ťažkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek, pretože u týchto pacientov sú dostupné iba obmedzené klinické údaje (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

V špecifickej štúdii zahŕňajúcej cirhotických pacientov s chronickou miernou (Child-Pugh typ A) alebo stredne ťažkou (Child-Pugh typ B) poruchou funkcie pečene bola expozícia agomelatínu 25 mg podstatne zvýšená (70-násobne a 140-násobne, v danom poradí) v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi (vek, hmotnosť a fajčiarsky návyk) bez zlyhania funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3, 4.4).

Starší

Vo farmakokinetickej štúdii u starších pacientov (≥ 65 rokov), bolo preukázané, že pri dávke 25 mg boli medián AUC a medián C_{max} asi 4-násobne a 13-násobne vyššie u pacientov vo veku ≥ 75 rokov v porovnaní s pacientmi vo veku <75 rokov. Celkový počet pacientov užívajúcich 50 mg bol príliš nízky na vyvodenie akéhokoľvek záveru.

Nie je potrebná úprava dávky u starších pacientov.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika agomelatínu bola skúmaná u 60 detí a 166 dospievajúcich, ktorí dostávali denné dávky od 1 do 25 mg. Väčšina údajov pochádza z meraní koncentrácie v slinách a plazmatická expozícia agomelatínu v detskej populácii nie je do značnej miery charakterizovaná. Rovnako ako u dospelých je interindividuálna variabilita FK agomelatínu značná. Dostupné pediatrické údaje naznačujú značný prekryv s rozsahom pozorovanej expozície u dospelých po podaní 25 mg agomelatínu.

Etnické skupiny

Neexistujú žiadne údaje o vplyve rasy na farmakokinetiku agomelatínu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Sedatívne účinky boli pozorované u myší, potkanov a opíc po jednorazovom a opakovanom podávaní vysokých dávok.

U hlodavcov bola pozorovaná výrazná indukcia CYP2B a stredne silná indukcia CYP1A a CYP3A od 125 mg/kg/deň, zatiaľ čo u opíc bola slabá indukcia CYP2B a CYP3A pri 375 mg/kg/deň.

V štúdiách toxicity opakovanej dávky u hlodavcov a u opíc nebola pozorovaná hepatotoxicita.

Agomelatín prechádza placentou a do plodov breživých samíc potkanov.

Reprodukčné štúdie u potkana a králika preukázali, že agomelatín nemá žiadny účinok na fertilitu, embryofetálny vývoj, ani na pre- a postnatálny vývoj.

Séria štandardných testov genotoxicity *in vitro* a *in vivo* uzaviera, že agomelatín nemá žiadny mutagénny alebo klastogénny potenciál.

V štúdiách karcinogenity indukoval agomelatín vzostup incidencie nádorov pečene u potkanov a myší pri dávke najmenej 110-násobne vyššej ako terapeutická dávka. Nádory pečene sú najpravdepodobnejšie spojené s enzýmovou indukciou špecifickou pre hlodavce. Frekvencia benígnych fibroadenómov prsníka pozorovaná u potkanov bola zvýšená pri vysokých expozíciách (60-násobok expozície pri terapeutickej dávke) ale ostáva v rozsahu kontroly.

Štúdie farmakologickej bezpečnosti nepreukázali účinok agomelatínu na hERG (human Ether-a-go-go Related Gene) prúd alebo akčný potenciál Purkyňových buniek u psa. Agomelatín nepreukázal prokonvulzívne vlastnosti pri dávke do 128 mg/kg i.p. u myší a potkanov.

Neboli pozorované žiadne účinky agomelatínu na prejavy správania juvenilných zvierat, vizuálne a reprodukčné funkcie. Boli pozorované mierne zníženia telesnej hmotnosti nezávislé na dávke súvisiace s farmakologickými vlastnosťami a niektoré menšie účinky na mužský reprodukčný systém bez akéhokoľvek poškodenia reprodukčných schopností.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

- monohydrát laktózy
- kukuričný škrob

- povidón (K30)
- sodná soľ karboxymetylškrobu A
- kyselina stearová
- stearan horečnatý
- koloidný oxid kremičitý bezvodý

Filmová vrstva:

- hypromelóza
- oxid železitý žltý (E172)
- glycerol
- makrogol (6000)
- stearan horečnatý
- oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliník/PVC blister balený v papierových škatuľkách.

Balenia s kalendárom obsahujúce 14, 28, 56, 84 a 98 filmom obalených tabliet.

Balenie s kalendárom obsahujúce 100 filmom obalených tabliet pre použitie v nemocniciach. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. február 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. decembra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

MM/YYYY

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Les Laboratoires Servier Industrie, 905, route de Saran - 45520 Gidy, Francúzsko
Servier (Ireland) Industries Ltd, Gorey Road – Arklow - Co. Wicklow, Írsko
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A., ul. Annopol 6B - 03-236 Varšava Poľsko
Laboratorios Servier, S.L, Avda. de los Madroños, 33 -28043 Madrid, Španielsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/EC a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (Risk management plan, RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2. registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácií rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Valdoxan 25 mg filmom obalené tablety
agomelatín

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg agomelatínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu.
Pre ďalšie pokyny pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14	filmom obalených tabliet
28	filmom obalených tabliet
56	filmom obalených tabliet
84	filmom obalených tabliet
98	filmom obalených tabliet
100	filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa. Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Valdoxan 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH BLISTER
--

1. NÁZOV LIEKU

Valdoxan 25 mg tablety
agomelátín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA OREGISTRÁCII

Les Laboratoires Servier

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Po
Ut
St
Št
Pi
So
Ne

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Valdoxan 25 mg filmom obalené tablety agomelatín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovuprečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Valdoxan a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Valdoxan
3. Ako užívať Valdoxan
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Valdoxan
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Valdoxan a na čo sa používa

Valdoxan obsahuje účinnú zložku agomelatín. Patrí do skupiny liekov nazývaných antidepresíva. Vy ste Valdoxan dostali na liečbu depresie.

Valdoxan sa používa u dospelých.

Depresia je pretrvávajúca porucha nálady, ktorá zasahuje do každodenného života. Príznaky depresie sa líšia od jednej osoby k druhej, ale často zahŕňajú hlboký smútok, pocity bezcennosti, stratu záujmu o obľúbené činnosti, poruchy spánku, pocit spomalenosti, pocity úzkosti, zmeny telesnej hmotnosti. Očakávaným prínosom Valdoxanu je zníženie a postupné odstránenie príznakov súvisiacich s depresiou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Valdoxan

Nepoužívajte Valdoxan

- ak ste alergický na agomelatín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- **ak vám pečeň správne nepracuje (pri poruche funkcie pečene).**
- ak užívate fluvoxamín (iný liek používaný na liečbu depresie) alebo ciprofloxacín (antibiotikum).

Upozornenia a opatrenia

Existujú dôvody, pre ktoré Valdoxan nemusí byť pre vás vhodný:

- Ak užívate lieky, o ktorých je známe, že ovplyvňujú pečeň. Poradte sa so svojim lekárom, ktorých liekov sa to týka.
- Ak máte obezitu alebo nadváhu, poradte sa so svojim lekárom.
- Ak máte cukrovku, poradte sa so svojim lekárom.
- Ak máte pred liečbou zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, váš lekár rozhodne, či je pre vás Valdoxan vhodný.
- Ak máte bipolárnu poruchu, ak ste zažili alebo sa u vás rozvíjajú manické príznaky (obdobie zvýšenej podráždenosti a emócií), poradte sa so svojim lekárom skôr, ako začnete užívať

tento liek alebo pred pokračovaním v liečbe týmto liekom (pozri tiež „Možné vedľajšie účinky“ v časti 4).

- Ak trpíte demenciou, váš lekár urobí osobitné hodnotenie, či je pre vás vhodné užívať Valdoxan.

Počas liečby Valdoxanom:

Čo robiť, aby ste sa vyhli možným pečenným problémom

- **Pred začatím liečby** musí lekár skontrolovať, či vaša pečeň pracuje správne. U niektorých pacientov môže dôjsť počas liečby Valdoxanom k zvýšeniu hladín pečenných enzýmov v krvi. Preto sa v nasledujúcich časových intervaloch vykonávajú kontrolné testy:

	Pred začatím liečby alebo pri zvýšení dávky	Približne po 3 týždňoch	Približne po 6 týždňoch	Približne po 12 týždňoch	Približne po 24 týždňoch
Krvné testy	✓	✓	✓	✓	✓

Na základe vyhodnotenia týchto testov váš lekár rozhodne, či môžete začať užívať alebo pokračovať v liečbe Valdoxanom (pozri tiež pod „Ako užívať Valdoxan“ v časti 3).

Buďte pozorní k prejavom a príznakom, že vaša pečeň nepracuje správne

- **Ak spozorujete** ktorýkoľvek z týchto prejavov a príznakov pečenných problémov: **neobvyklé stmavnutie moču, svetlo sfarbená stolica, zožltnutá koža/oči, bolesť v pravej hornej časti brucha, nezvyčajná únava (najmä v kombinácii s inými vyššie uvedenými príznakmi), vyhľadajte okamžitú pomoc lekára, ktorý vám môže poradiť, aby ste prestali užívať Valdoxan.**

Účinok Valdoxanu nie je preukázaný u pacientov vo veku 75 rokov a starších. Valdoxan sa preto nemá u týchto pacientov používať.

Samovražedné myšlienky a zhoršenie vašej depresie

Ak máte depresiu, môžete mať niekedy sebapoškodzujúce alebo samovražedné myšlienky. Tieto myšlienky môžu byť častejšie od začiatku užívania antidepresív dovtedy, kým tieto lieky začnú účinkovať, obvykle okolo dvoch týždňov, ale niekedy aj dlhšie.

S väčšou pravdepodobnosťou môžete mať takéto myšlienky vtedy, ak:

- ste už mali v minulosti sebapoškodzujúce alebo samovražedné myšlienky,
- ste v mladom dospelom veku. Informácie z klinických skúšaní ukazujú na zvýšené riziko samovražedného správania u mladých dospelých (mladších ako 25 rokov) so psychiatrickými poruchami, ktorí boli liečení antidepresívami.

Ak máte kedykoľvek samovražedné alebo sebapoškodzujúce myšlienky, kontaktujte svojho lekára alebo priamo nemocnicu.

Môže byť vhodné informovať rodinu, alebo blízkych priateľov o tom, že máte depresiu a požiadať ich, aby si prečítali túto písomnú informáciu pre používateľa. Môžete ich požiadať, aby vám povedali, keď si myslia, že sa zhoršila vaša depresia alebo ak ich trápia zmeny vo vašom správaní.

Deti a dospievajúci

Valdoxan sa neodporúča u detí mladších ako 7 rokov z dôvodu nedostatku informácií. Nie sú k dispozícii žiadne údaje. Valdoxan sa nemá používať u detí a dospievajúcich vo veku 7 až 17 rokov, pretože jeho bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená.

Iné lieky a Valdoxan

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Valdoxan nesmiete užívať spolu s určitými liekmi (pozri tiež „Neužívajte Valdoxan“ v časti 2): s

fluvoxamínom (iný liek používaný na liečbu depresie), s ciprofloxacínom (antibiotikum) - môžu meniť očakávanú dávku agomelatínu vo vašej krvi.

Určite vášmu lekárovi povedzte ak užívate akýkoľvek z nasledujúcich liekov: propranolol (betablokátor používaný na liečbu hypertenzie), enoxacín (antibiotikum).

Určite vášmu lekárovi povedzte ak fajčíte viac ako 15 cigariet denne.

Valdoxan a alkohol

Keď ste liečený Valdoxanom, pitie alkoholu sa neodporúča.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Dojčenie sa má ukončiť, ak užívate Valdoxan.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Môžete pociťovať závraty alebo ospalosť, ktoré môžu ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Pred vedením vozidla alebo obsluhou strojov sa uistite, že sú vaše reakcie normálne.

Valdoxan obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Valdoxan obsahuje sodík

Valdoxan obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. liek je v podstate „bez sodíka“

3. Ako užívať VALDOXAN

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka Valdoxanu je jedna tableta (25 mg) pred spaním. V niektorých prípadoch vám lekár môže predpísať vyššiu dávku (50 mg), t.j. dve tablety užíte naraz pred spaním.

Spôsob podávania

Valdoxan je určený na perorálne použitie. Prehltnite tabletu a zapite ju vodou. Valdoxan sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Trvanie liečby Valdoxan začína účinkovať na príznaky depresie u väčšiny pacientov s depesiou do dvoch týždňov od začiatku liečby.

Vaša depresia má byť liečená dostatočne dlhú dobu, najmenej 6 mesiacov, aby sa zabezpečilo, že budete bez príznakov.

Váš lekár môže pokračovať v podávaní Valdoxanu, aj keď sa cítite lepšie, aby zabránil návratu depresie.

Keď máte problémy s obličkami, váš lekár urobí osobitné hodnotenie, či je pre vás bezpečné užívať Valdoxan.

Sledovanie funkcie pečene (pozri tiež časť 2):

Váš lekár bude vykonávať laboratórne testy, aby skontroloval, či vaša pečeň správne pracuje, pred začatím liečby a potom pravidelne počas liečby, obvykle po 3 týždňoch, 6 týždňoch, po 12 týždňoch a po 24 týždňoch.

Ak váš lekár zvýši dávku na 50 mg, laboratórne testy sa majú vykonávať na začiatku tohto zvýšenia

dávky a potom pravidelne počas liečby, obvykle po 3 týždňoch, 6 týždňoch, po 12 týždňoch a po 24 týždňoch. A potom nasledovne sa testy vykonávajú, ak to bude lekár považovať za nevyhnutné. Valdoxan nesmiete užívať, keď vaša pečeň nepracuje správne.

Ako prejsť z iného antidepresíva (SSRI/SNRI) na Valdoxan?

Ak vám váš lekár zmenil predchádzajúce antidepresívum zo skupiny SSRI alebo SNRI na Valdoxan, odporučí vám, ako máte ukončiť liečbu predchádzajúcim liekom, kým začnete užívať Valdoxan. Počas niekoľkých týždňov môžete zaznamenať príznaky z vysadenia spojené so zastavením vašej predchádzajúcej liečby, a to aj v prípade, ak je dávka vášho predchádzajúceho antidepresíva postupne znižovaná.

Príznaky z vysadenia zahŕňajú: závraty, strnulosť, poruchy spánku, nervozita alebo úzkosť, bolesti hlavy, pocit choroby, nevoľnosť a triaška. Tieto účinky sú zvyčajne mierne až stredne závažné a samovoľne zmiznú počas niekoľkých dní.

Ak sa liečba Valdoxanom začína počas znižovania dávky predchádzajúceho lieku, možné príznaky z vysadenia sa nemajú zamieňať s nedostatočným skorým účinkom Valdoxanu.

Poradte sa s vaším lekárom o najlepšom spôsobe, ako zastaviť liečbu predchádzajúcim antidepresívom na začiatku liečby Valdoxanom.

Ak užijete viac Valdoxanu, ako máte

Ak ste užili viac Valdoxanu, ako ste mali, alebo ak napríklad dieťa užilo liek omylom, kontaktujte okamžite svojho lekára.

Skúsenosti s predávkovaním Valdoxanom sú obmedzené, ale hlásené príznaky zahŕňajú bolesť v hornej časti žalúdka, spavosť, únavu, rozrušenie, úzkosť, napätie, závrat, cyanózu (modrasté až tmavomodré sfarbenie kože a slizníc) alebo nevoľnosť.

Ak zabudnete užiť Valdoxan

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Len pokračujte nasledujúcou dávkou v zvyčajnom čase.

Kalendár vytlačený na blistri obsahujúcom tablety vám pomôže zapamätať si, kedy ste naposledy užili tabletu Valdoxanu.

Ak prestanete užívať Valdoxan

Aj keď sa začnete cítiť lepšie, neprestávajte liek užívať bez rady vášho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Väčšina vedľajších účinkov je slabá alebo mierna. Zvyčajne sa vyskytujú počas prvých dvoch týždňov liečby a sú obvykle prechodné.

Tieto vedľajšie účinky zahŕňajú:

- Veľmi časté nežiaduce účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb): bolesť hlavy.
- Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb): závraty, ospalosť (somnolencia), ťažkosti so spaním (insomnia), nevoľnosť (nauzea), hnačka, zápcha, bolesť brucha, bolesť chrbta, únava, úzkosť, abnormálne sny, zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov v krvi, vracanie, zvýšenie telesnej hmotnosti.
- Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať najviac 1 zo 100 osôb): migréna, mravčenie v prstoch na rukách a nohách (parestézia), rozmazané videnie, syndróm nepokojných nôh (porucha charakterizovaná nekontrolovateľným nutkaním pohybovať nohami), hučanie v ušiach, zvýšené potenie (hyperhidróza), ekzém, svrbenie, urtikária (žihľavka), rozrušenie, podráždenosť, nepokoj, agresívne správanie, nočné mory,

mánia/hypománia (nezvyčajné zmeny nálad) (pozri tiež „Upozornenia a opatrenia“ v časti 2), samovražedné myšlienky a správanie, zmätenosť, zníženie telesnej hmotnosti, bolesť svalov.

- Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať najviac 1 z 1 000 osôb): závažná kožná erupcia (erytematózna vyrážka), edém tváre (opuch) a angioedém (opuchnutie tváre, pier, jazyka a/alebo hrdla, ktoré môže spôsobiť ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním), hepatitída (zápal pečene), žlté sfarbenie kože alebo očných bielok (žltáčka), zlyhanie pečene*, halucinácie, neschopnosť ostať pokojný (kvôli fyzickému a psychickému nepokoju), neschopnosť úplne vyprázdniť močový mechúr.

* Bolo hlásených niekoľko prípadov, ktoré viedli k transplantácii pečene alebo úmrtiu,

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Valdoxan

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistri. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Valdoxan obsahuje

- Liečivo je agomelatín. Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg agomelatínu.
- Ďalšie zložky sú: monohydrát laktózy, kukuričný škrob, povidón (K30), sodná soľ karboxymetylškrobu A, kyselina stearová, stearan horečnatý, koloidný oxid kremičitý bezvodý, hypromelóza, glycerol, makrogol (6000), oxid železitý žltý (E172), oxid titaničitý (E171).

Ako vyzerá Valdoxan a obsah balenia

Valdoxan 25 mg filmom obalené tablety (tableta) sú podlhovasté oranžovožlté tablety.

Valdoxan 25 mg filmom obalené tablety sú dostupné v kalendárových blistroch. Balenia obsahujú 14, 28, 56, 84 alebo 98 tabliet. Tiež sú dostupné balenia obsahujúce 100 tabliet pre použitie v nemocniciach.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex Francúzsko

Výrobca:

Les Laboratoires Servier Industrie

905, route de Saran
45520 Gidy
Francúzsko

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

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eesti
Servier Laboratories OÜ
Tel: + 372 664 5040

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

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

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

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

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

France
Les Laboratoires Servier

Portugal
Servier Portugal, Lda

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
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

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

Sverige

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry
<https://www.ema.europa.eu>