

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Valdoxan 25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg agomelatina.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 61,8 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Oranžnorumena, podolgovata, 9,5 mm dolga in 5,1 mm široka filmsko obložena tableta.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Valdoxan je indicirano za zdravljenje velikih depresivnih epizod pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 25 mg enkrat na dan peroralno pred spanjem.

Če se simptomi ne izboljšajo, lahko po 2 tednih zdravljenja odmerek zvečate na 50 mg enkrat na dan, se pravi dve tableti po 25 mg naenkrat pred spanjem.

Odločitev o povečanju odmerka je potrebno pretehtati glede na povečano tveganje za zvišanje vrednosti jetrnih aminotransferaz. Vsako povečanje odmerka na 50 mg mora temeljiti na individualni osnovi koristi/tveganja in ob strogem upoštevanju pregledovanja delovanja jeter.

Delovanje jeter morate pregledovati pri vseh bolnikih pred uvedbo zdravljenja. Zdravljenja ne smete uvesti, če vrednosti aminotransferaz presegajo 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Med zdravljenjem je treba redno spremljati vrednosti aminotransferaz, po približno 3 tednih, 6 tednih (na koncu akutne faze), 12 tednih in 24 tednih (na koncu vzdrževalne faze) ter pozneje, ko je to klinično indicirano (glejte tudi poglavje 4.4). Zdravljenje morate prekiniti, če vrednosti aminotransferaz presegajo 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Ob povečanju odmerka je treba jetrne teste spet izvajati v enakih razmakih kot ob uvedbi zdravljenja.

Trajanje zdravljenja

Bolnike z depresijo morate zdraviti dovolj časa, to je najmanj 6 mesecev, da se zagotovi odsotnost simptomov.

Menjava zdravljenja s SSRI/SNRI na agomelatin

Po prenehanju zdravljenja z antidepresivom iz skupine SSRI/SNRI se lahko pri bolnikih pojavijo odtegnitveni simptomi.

Da bi preprečili njihov pojav, morate o tem, kako prekiniti zdravljenje, natančno prebrati povzetek glavnih značilnosti antidepresiva iz skupine SSRI/SNRI, s katerim se bolnik zdravi. Zdravljenje z

agomelatinom lahko uvedete takoj, ko začnete z zmanjševanjem odmerka SSRI/SNRI (glejte poglavje 5.1).

Prekinitev zdravljenja

Ob prekinitvi zdravljenja odmerka ni potrebno postopoma zmanjševati.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Učinkovitost in varnost agomelatina (25 do 50 mg/dan) sta bili dokazani pri starejših bolnikih z depresijo (< 75 let). Pri bolnikih ≥ 75 let učinka niso dokazali. Agomelatin se zato v tej starostni skupini bolnikov ne sme uporabljati (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Pomembnih sprememb farmakokinetičnih parametrov agomelatina pri bolnikih s hudo ledvično okvaro niso opazili. Klinični podatki o predpisovanju agomelatina pri bolnikih z depresijo in hudo ali zmerno ledvično okvaro pa so omejeni, zato morate biti pri predpisovanju agomelatina tem bolnikom previdni.

Jetrna okvara

Agomelatin je pri bolnikih z jetrno okvaro kontraindiciran (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Otroci od rojstva do < 7 let

Pri otrocih od rojstva do < 7 let ni ustrezne uporabe agomelatina za zdravljenje velikih depresivnih epizod. Podatki niso na voljo.

Otroci in mladostniki od 7 do 17 let

Varnost in učinkovitost agomelatina za zdravljenje velikih depresivnih epizod pri otrocih in mladostnikih, starih od 7 do 17 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Filmsko obložene tablete zdravila Valdoxan lahko bolniki jemljejo s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Jetrna okvara (na primer ciroza ali aktivna bolezen jeter) ali zvišanje aminotransferaz nad 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Sočasno jemanje močnih zaviralcev CYP1A2 (npr. fluvoksamin in ciprofloksacin) (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Spremljanje delovanja jeter

V času po prihodu zdravila na trg so pri bolnikih, zdravljenih z agomelatinom, poročali o primerih poškodb jeter, vključno z odpovedjo jeter (pri bolnikih s prisotnimi dejavniki tveganja za poškodbo jeter so izjemoma poročali o nekaj primerih s smrtnim izidom ali transplantacijo jeter), zvišanih jetrnih encimov nad 10-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti, hepatitisu in zlatenici (glejte poglavje 4.8). Večina se jih je pojavila v prvih mesecih zdravljenja. Pojav poškodb jeter je večinoma hepatocelaren, pri čemer se zvišane aminotransferaze v serumu običajno vrnejo na normalne vrednosti ob ukinitvi agomelatina.

Pred uvedbo zdravljenja je potrebna previdnost, med zdravljenjem pa morate posebej skrbno nadzirati vse bolnike, zlasti tiste, ki imajo prisotne dejavnike tveganja za poškodbo jeter ali sočasno jemljejo zdravila, ki jih spremlja tveganje za poškodbe jeter.

Pred uvedbo zdravljenja

Zdravljenje z zdravilom Valdoxan lahko predpišete le po skrbnem pretehtanju koristi in tveganja pri bolnikih s prisotnimi dejavniki tveganja za poškodbo jeter, kot so npr.:

- debelost/prekomerna telesna masa/zamaščenost jeter nealkoholnega izvora, sladkorna bolezen,
- motnja uporabe alkohola in/ali uživanje znatnih količin alkohola,

ali pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki jih spremlja tveganje za poškodbe jeter.

Pred začetkom zdravljenja je treba pri vseh bolnikih pregledati delovanje jeter, zdravljenja pa ne smete uvesti bolnikom z izhodišnimi vrednostmi ALT in/ali AST > 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z zvišanimi vrednostmi aminotransferaz pred zdravljenjem (> zgornjo mejo normalnih vrednosti in ≤ 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti) je pri predpisovanju zdravila Valdoxan potrebna previdnost.

• Pogostnost pregledovanja delovanja jeter

- pred uvedbo zdravljenja

- in nato:

- po približno 3 tednih,
- po približno 6 tednih (na koncu akutne faze),
- po približno 12 in 24 tednih (na koncu vzdrževalne faze)
- ter pozneje, ko je to klinično indicirano.

- Ob povečanju odmerka je treba jetrne teste znova izvajati v enakih razmakih kot ob uvedbi zdravljenja.

Če pri kateremkoli bolniku opazite zvišanje aminotransferaz v serumu, je treba pregled delovanja jeter ponoviti v 48 urah.

Med zdravljenjem

Zdravljenje z zdravilom Valdoxan je treba takoj prekiniti:

- če se pri bolniku pojavijo simptomi ali znaki možne poškodbe jeter (kot je temen urin, svetlo obarvano blato, rumena koža/oči, bolečine v zgornjem desnem delu trebuha, nastop dolgotrajne in nepojasnjene utrujenosti);
- če zvišanje aminotransferaz v serumu presega 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti.

Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Valdoxan morate delovanje jeter pregledovati dokler se aminotransferaze v serumu ne vrnejo na normalne vrednosti.

Pediatrična populacija

Zdravilo Valdoxan ni priporočljivo za zdravljenje depresije pri bolnikih, ki so mlajši od 18 let, ker varnosti in učinkovitosti agomelatina niso proučevali. Samomorilno vedenje (poskuse samomora in samomorilne misli) ter sovražnost (predvsem napadalnost, nasprotovno vedenje in jezo) so v kliničnih študijah pogosteje opazili pri otrocih ter mladostnikih, zdravljenih z drugimi antidepresivi, kot pri tistih, ki so jemali placebo.

Poročil o samomorilnih dogodkih je bilo za agomelatin premalo, da bi lahko naredili kakršno koli smiselno primerjavo med agomelatinom in placebom. Zbrani podatki iz kliničnih študij s 25 mg agomelatina so pokazali, da so se samomorilni dogodki pogosteje pojavljali pri mladostnikih (3,1 %) kot pri odraslih (1,2 %), glejte poglavje spodaj Samomor/samomorilne misli in poglavje 4.8.

V zbranih podatkih iz kliničnih študij so bili neželeni učinki na jetra pogosteje poročani pri mladostnikih (6,3 %) v primerjavi z odraslimi (1,7 %).

Podatki o dolgoročni varnosti so omejeni. To vključuje dolgotrajne izkušnje z rastjo, s pubertetnim razvojem (glejte poglavje 5.1) in kognitivnimi funkcijami.

Starejši

Pri bolnikih ≥ 75 let učinka agomelatina niso dokazali, zato se agomelatin pri bolnikih v tej starostni skupini ne sme uporabljati (glejte tudi poglavji 4.2 in 5.1).

Uporaba pri starejših z demenco

Zdravilo Valdoxan ne smete predpisovati za zdravljenje velikih depresivnih epizod pri starejših bolnikih z demenco, ker varnosti in učinkovitosti zdravila Valdoxan pri tovrstnih bolnikih niso proučevali.

Bipolarna motnja / manija / hipomanija

Pri bolnikih z bipolarno motnjo, manijo ali hipomanijo v anamnezi morate zdravilo Valdoxan uporabljati previdno in zdravljenje prekiniti, če se pri bolniku razvijejo simptomi manije (glejte poglavje 4.8).

Samomor/samomorilne misli

Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje obstaja vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno nadzirati vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko zveča. Znano je, da pri bolnikih s samomorom povezanimi dogodki v anamnezi, ali bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti pred uvedbo zdravljenja, obstaja večje tveganje za pojav samomorilnih misli ali poskusov samomora in jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba. Med zdravljenjem, še posebej pri uvedbi zdravljenja in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno nadzirati. Še posebej skrbno je treba nadzirati bolnike z velikim tveganjem. Bolnike (in skrbnike bolnikov) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršnokoli klinično poslabšanje, pojav samomorilnega vedenja, misli na samomor in pojav neobičajnih vedenjskih sprememb, ter da se morajo v primeru, da takšni simptomi ne minejo, nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Kombinacija z zaviralci CYP1A2 (glejte poglavji 4.3 in 4.5)

Pri sočasnem predpisovanju zdravila Valdoxan z zmernimi zaviralci CYP1A2 (npr. propranololom, enoksacinom) morate biti previdni, saj se lahko zveča izpostavljenost agomelatinu.

Intoleranca za laktozo

Zdravilo Valdoxan vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Vrednost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Možna medsebojna delovanja, ki vplivajo na agomelatin

Agomelatin se presnavlja predvsem preko citokroma P450 1A2 (CYP1A2) (90 %) in CYP2C9/19 (10 %). Zdravila, ki medsebojno delujejo z naštetimi izoencimi, lahko zvečujejo ali zmanjšujejo biološko uporabnost agomelatina.

Fluvoksamin, močan zaviralec CYP1A2 in zmeren zaviralec CYP2C9, izrazito zavira presnovo agomelatina, zaradi česar se izpostavljenost agomelatinu zveča za 60-krat (razpon: 12-krat do 412-krat).

Sočasno jemanje agomelatina z močnimi zaviralci CYP1A2 (npr. fluvoksaminom in ciprofloksacinom) je zato kontraindicirano.

Sočasno predpisovanje agomelatina z estrogeni, zmernimi zaviralci CYP1A2, privede do večkratnega zvečanja izpostavljenosti agomelatinu. Čeprav pri 800 bolnikih, ki so sočasno jemali estrogene, niso zasledili specifičnih varnostnih opozoril, morate biti previdni, ko predpisujete agomelatin z drugimi zmernimi zaviralci CYP1A2 (npr. propranololom, enoksacinom), dokler ne bo na voljo več izkušenj (glejte poglavje 4.4).

Rifampicin kot spodbujevalec vseh treh citokromov, ki so vpleteni v presnovo agomelatina, lahko zmanjša biološko uporabnost agomelatina.

Kajenje spodbuja CYP1A2. Pokazali so, da zmanjša biološko uporabnost agomelatina, še posebno pri težkih kadilcih (≥ 15 cigaret/dan) (glejte poglavje 5.2).

Možen vpliv agomelatina na druga zdravila

In vivo, agomelatin ne spodbuja izoencimov CYP450. Agomelatin ne zavira CYP1A2 *in vivo* niti drugih CYP450 *in vitro*. Agomelatin zato ne vpliva na izpostavljenost zdravilom, ki se presnavljajo preko CYP450.

Druga zdravila

V kliničnih preskušanjih faze I niso opazili dokazov o farmakokinetičnem ali farmakodinamičnem medsebojnem delovanju zdravila Valdoxan z zdravili, ki jih sočasno predpisujemo pri ciljni skupini bolnikov: benzodiazepini, litijem, paroksetinom, flukonazolom in teofilinom.

Alkohol

Sočasno jemanje agomelatina z alkoholom ni priporočljivo.

Elektrokonvulzivno zdravljenje

Ni izkušenj z jemanjem agomelatina sočasno z elektrokonvulzivnim zdravljenjem. Študije na živalih niso pokazale prokonvulzivnih lastnosti (glejte poglavje 5.3), zato ni verjetno, da bi se zaradi elektrokonvulzivnega zdravljenja izvedenega sočasno z jemanjem agomelatina pojavljale klinične posledice.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi agomelatina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti). Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Zaradi previdnosti se je uporabi zdravila Valdoxan med nosečnostjo bolje izogniti.

Dojenje

Ni znano, ali se agomelatin/presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje agomelatina/presnovkov v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Valdoxan, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Študije o razmnoževanju na podganah in kuncih niso pokazale nikakršnega učinka agomelatina na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Agomelatin ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Ker sta omotica in somnolenca pogosta neželena učinka, morate bolnike opozoriti, naj bodo pozorni na svojo sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki so bili običajno blagi ali zmerni in so se pojavljali v prvih dveh tednih zdravljenja.

Najpogostejši neželeni učinki so bili glavobol, navzea in omotica.

Neželeni učinki so običajno bili prehodni in na splošno niso povzročali prekinitve zdravljenja.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

V spodnji preglednici so navedeni neželeni učinki, ki so jih opažali v kliničnih preskušanjih pri odraslih, nadzorovanih s placebom ali učinkovino.

Neželeni učinki so naštetih po naslednji razvrstitvi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Pogostnosti niso bile popravljene glede na placebo.

Razred organskega sistema	Pogostnost	Sprejeti izraz
Psihiatrične motnje	pogosti	anksioznost
		nenormalne sanje*
	občasni	razmišljanje o samomoru ali samomorilno obnašanje (glejte poglavje 4.4)
		agitacija in z njo povezani simptomi* (kot sta razdražljivost in vznemirjenost)
		napadalnost*
		nočne more*
		manija/hipomanija* Ta simptoma sta lahko prisotna tudi kot posledica osnovne bolezni (glejte poglavje 4.4).

		stanje zmedenosti*
	redki	halucinacije*
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	omotica
		somnolenca
		nespečnost
	občasni	migrena
		parestezije
		sindrom nemirnih nog*
	redki	akatizija*
Očesne bolezni	občasni	zamegljen vid
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	tinitus*
Bolezni prebavil	pogosti	navzea
		diareja
		zaprtje
		bolečine v trebuhu
		bruhanje*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	zvišani ALT in/ali AST (v kliničnih preskušanjih so zvišanja za > 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti ALT in/ali AST opazili pri 1,2 % bolnikov, zdravljenih s 25 mg agomelatina, ter 2,6 % bolnikov, zdravljenih s 50 mg agomelatina, v primerjavi z 0,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo)
	občasni	zvišana gama-glutamilttransferaza* (GGT) (> 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti)
	redki	hepatitis
		zvišana alkalna fosfataza* (> 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti)
		odpoved jeter*(1)
		zlatenica*
Bolezni kože in podkožja	občasni	prekomerno znojenje
		ekcem
		pruritus*
		urtikarija*
	redki	eritematozni izpuščaj
		edem obraza in angioedem*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	bolečine v hrbtu
	občasni	mialgija*
Bolezni sečil	redki	zadrževanje urina*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	utrujenost
Preiskave	pogosti	povečanje telesne mase*
	občasni	zmanjšanje telesne mase*

*frekvenca neželenih učinkov spontanih poročil ocenjena na podlagi kliničnih preskušanj

(1) pri bolnikih s prisotnimi dejavniki tveganja za poškodbo jeter so izjemoma poročali o nekaj primerih s smrtnim izidom ali transplantacijo jeter.

Pediatrična populacija

Skupno 80 otrok, starih od 7 do manj kot 12 let, in 319 mladostnikov, starih med 12 in 17 let, z zmerno do hudo veliko depresivno motnjo je bilo zdravljenih z agomelatinom v dvojno slepi, aktivni (fluoksetin) in s placebom kontrolirani študiji.

Na splošno je bil varnostni profil 25 mg agomelatina pri mladostnikih v ključni študiji (dvojno -slepi kontrolirani del) podoben kot pri odraslih, razen slabosti, ki se je pri mladostnikih pojavila pogosteje (13,3 %) kot pri odraslih (6,3 %).

Zbrani podatki iz kliničnih študij z agomelatinom so pokazali, da so o neželenih dogodkih in resnih neželenih dogodkih (ne glede na vzrok) pogosteje poročali pri mladostnikih kot pri odraslih (67,2 % oz. 60,4 % bolnikov, ki so poročali o vsaj enem neželenem dogodku in 10,4 % oz. 3,5 % bolnikov, ki so poročali o vsaj enem resnem neželenem dogodku).

O neželenih učinkih na jetra je poročalo 6,3 % mladostnikov v primerjavi z odraslimi (1,7 %).

Samomorilni dogodki (na primer samomorilno vedenje, samomorilne misli, poskus samomora in samopoškodovanje) so se pogosteje pojavili pri mladostnikih (3,1 %, 10 dogodkov, poročanih pri 6 bolnikih) kot pri odraslih (1,2 %, 66 dogodkov, poročanih pri 65 bolnikih) (glejte poglavje 4.4).

Podatki o dolgoročni varnosti uporabe 25 mg agomelatina pri mladostnikih so omejeni. To vključuje dolgoročne izkušnje o rasti, pubertetnem razvoju (glejte poglavje 5.1) in kognitivni funkciji.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

O prevelikem odmerjanju z agomelatinom je le malo izkušenj. Pri izkušnjah s prevelikim odmerjanjem agomelatina so poročali o bolečini v epigastričnem predelu, somnolenci, utrujenosti, agitaciji, anksioznosti, napetosti, omotici, cianozi in občutku slabosti.

Oseba, ki je zaužila 2.450 mg agomelatina, je okrevala spontano brez kardiovaskularnih in bioloških nenormalnosti.

Zdravljenje

Specifični antidoti za agomelatin niso znani. Obravnavanje prevelikega odmerjanja naj vključuje zmanjševanje kliničnih simptomov in rutinsko spremljanje. Priporočljivo je zdravniško spremljanje v specializiranem centru.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki, drugi antidepresivi, oznaka ATC: N06AX22

Mehanizem delovanja

Agomelatin je melatonergični agonist (receptorjev MT₁ ter MT₂) in antagonist receptorjev 5-HT_{2C}. Študije o vezavi so pokazale, da agomelatin nima učinka na privzem monoaminov niti afinitete za α -adrenergične, β -adrenergične, histaminske, holinergične, dopaminergične ali benzodiazepinske receptorje.

Agomelatin resinhronizira cirkadiane ritme pri živalskih modelih desinhronizacije cirkadianega ritma. Agomelatin zvečuje sproščanje noradrenalina in dopamina specifično v prefrontalni skorji ter nima vpliva na zunajcelično vrednost serotonina.

Farmakodinamični učinki

Agomelatin je imel antidepresivom soroden učinek pri živalskih modelih depresije (test priučene nebogljenosti, test obupanosti, kroničen blag stres), desinhronizacije cirkadianega ritma ter stresa in anksioznosti.

Pri ljudeh agomelatin povzroča pozitivne fazne premike; spodbuja začetek spanja, znižanje telesne temperature in zgodnejše izločanje melatonina.

Klinična učinkovitost in varnost pri odraslih

Učinkovitost in varnost agomelatina pri bolnikih z velikimi depresivnimi epizodami so proučevali v kliničnem programu pri 7.900 bolnikih, zdravljenih z agomelatinom.

Da bi proučili kratkoročno učinkovitost agomelatina pri velikih depresivnih epizodah, so izvedli deset s placebom nadzorovanih preskušanj pri odraslih, s stalnimi odmerki in/ali povečevanjem odmerka. Na koncu zdravljenja (po 6 ali 8 tednih) so statistično značilno učinkovitost agomelatina v odmerku 25 do 50 mg dokazali v šestih od desetih kratkoročnih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanjih. Primarni izid je bila sprememba izhodiščnega seštevka po Hamiltonovi ocenjevalni lestvici za depresijo HAMD-17. Agomelatin se ni razlikoval od placeba v dveh preskušanjih, kjer je aktivni nadzor s paroksetinom ali fluoksetinom pokazal občutljivost analize. Agomelatina niso primerjali neposredno s paroksetinom ali fluoksetinom, ker sta bili ti primerjalni zdravili dodani zaradi zagotavljanja občutljivosti analize v preskušanjih. V drugih dveh preskušanjih ni bilo mogoče postaviti zaključkov, ker se od skupine, ki je prejela placebo, nista razlikovali skupini, ki sta prejeli paroksetin ali fluoksetin. Vendar v teh preskušanjih zvečanje začetnega odmerka agomelatina, paroksetina ali fluoksetina ni bilo dovoljeno niti v primeru nezadostnega odziva. Učinkovitost so dokazali tudi pri bolnikih s hujšo depresijo (izhodiščni seštevki po Hamiltonovi ocenjevalni lestvici za depresijo ≥ 25) v vseh pozitivnih s placebom nadzorovanih preskušanjih. Stopnje odziva so bile v skupinah, ki so prejemale agomelatin, statistično značilno večje v primerjavi s placebom.

Superiornost (2 preskušanja) ali neinferiornost (4 preskušanja) napram SSRI/SNRI (setralinu, escitalopramu, fluoksetinu, venlafaksinu ali duloksetinu) je bila dokazana v šestih od sedmih preskušanj učinkovitosti v heterogeni populaciji odraslih bolnikov z depresijo. Antidepresivni učinek je bil ocenjen s seštevkom po Hamiltonovi ocenjevalni lestvici za depresijo HAMD-17 bodisi kot primarni ali sekundarni izid.

Ohranjanje antidepresivne učinkovitosti so dokazali v preskušanju o preprečevanju relapsov. Bolnike, ki so se odzivali na odprto 8- do 10-tedensko akutno zdravljenje z agomelatinom v odmerku 25 do 50 mg enkrat na dan, so naključno razvrstili v skupino, ki je prejela agomelatin v odmerku 25 do 50 mg enkrat na dan ali skupino, ki je prejela placebo nadaljnjih 6 mesecev. Dokazali so, da je agomelatin v odmerku 25 do 50 mg enkrat na dan statistično značilno boljše kot placebo ($P = 0,0001$) glede poglobitnega merila izida, preprečevanja relapsov depresije, merjenega s časom do relapsa. Pojavnost relapsov med 6-mesečnim dvojno slepim spremljanjem je znašala 22 % za agomelatin oziroma 47 % za placebo.

Agomelatin ne moti dnevne budnosti in spomina pri zdravih prostovoljcih. Pri bolnikih z depresijo je zdravljenje z agomelatinom v odmerku 25 mg podaljšalo spanje s počasnimi valovi, brez vpliva na fazo spanja REM (Rapid Eye Movement) ali na čas do njenega nastopa. Agomelatin v odmerku 25 mg je tudi premaknil nastop spanja in najmanjše srčne frekvence na zgodnejšo uro. Od prvega tedna zdravljenja sta se nastop in kakovost spanja po oceni bolnikov signifikantno izboljšala, brez dnevne okornosti.

Pri bolnikih z remisijo depresije je specifično primerjalno preskušanje o spolni disfunkciji pokazala težnjo, ki sicer ni bila statistično značilna, k manjšemu številu novonastalih spolnih motenj pri agomelatinu v primerjavi z venlafaksinom pri seštevkih točk, povezanih z libidom, vznburjenjem in orgazmi, merjenih po lestvici spolnih učinkov (SEAFX – Sex Effects Scale). Zbirna analiza preskušanj z arizonsko lestvico spolne izkušnje (ASEX – Arizona Sexual Experience Scale) je pokazala, da agomelatin ni povezan s spolno disfunkcijo. Pri zdravih prostovoljcih se je ob jemanju agomelatina, v primerjavi s paroksetinom, ohranjala spolna funkcija.

V kliničnih preskušanjih agomelatin ni imel vpliva na srčno frekvenco in krvni tlak.

V preskušanju, kjer so s pomočjo vprašalnika o pojavljanju znakov in simptomov po odtegnitvi (DESS – Discontinuation Emergent Signs and Symptoms) ocenjevali odtegnitvene simptome pri bolnikih z remisijo depresije, agomelatin ni povzročal odtegnitvenega sindroma po nenadni prekinitvi zdravljenja.

Agomelatin nima potenciala za zlorabo, kar so dokazali v študijah pri zdravih prostovoljcih z namensko vizualno analogno lestvico ali vprašalnikom Centra za raziskave odvisnosti (ARCI-49). V s placebom nadzorovanem 8-tedenskem preskušanju agomelatina v odmerku od 25 do 50 mg/dan pri starejših bolnikih z depresijo (≥ 65 let, $n = 222$, 151 od bolnikov je prejelo agomelatin) je bila dokazana statistično značilna razlika 2,67 točk po Hamiltonovi ocenjevalni lestvici za depresijo, kot primarni izid. Analiza stopenj odziva je pokazala prednost agomelatina. Pri najstarejših bolnikih (≥ 75 let, $n = 69$, 48 od bolnikov je prejelo agomelatin) ni bilo opaznega izboljšanja. Prenašanje agomelatina pri starejših bolnikih je bilo primerljivo kot pri mlajših odraslih.

Bolniki z veliko depresivno epizodo, pri katerih zdravljenje s paroksetinom (SSRI) ali venlafaksinom (SNRI) ni pokazalo zadovoljivega izboljšanja, so bili vključeni v specifično kontrolno, 3-tedensko preskušanje. Ob menjavi zdravljenja z omenjenih antidepresivov na agomelatin, so se po prenehanju zdravljenja s SSRI ali SNRI pojavili odtegnitveni simptomi, ki so se pojavili bodisi po nenadnem bodisi po postopnem prenehanju zdravljenja s prejšnjim zdravilom. Odtegnitvene simptome bi utegnili zamenjati z odsotnostjo zgodnjega koristnega učinka agomelatina.

Odstotek bolnikov z najmanj enim odtegnitvenim simptomom en teden po prenehanju zdravljenja s SSRI/SNRI je bil manjši pri bolnikih iz skupine s počasnim zmanjševanjem odmerka (56,1 %) (postopno prenehanje predhodnega zdravljenja s SSRI/SNRI v 2 tednih) v primerjavi s skupino s hitrim zmanjševanjem odmerka (62,6 %) (postopno prenehanje predhodnega zdravljenja s SSRI/SNRI v 1 tednu) in v primerjavi s skupino z nenadno menjavo zdravila (79,8 %) (nenadno prenehanje predhodnega zdravljenja).

Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost dveh različnih odmerkov (10 mg in 25 mg) agomelatina za zdravljenje zmerne do hude velike depresivne epizode, če se depresija ne odziva samo na psihološko terapijo, so ocenili v 12-tedenski, randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji vzporednih skupin (glejte poglavje 4.2). Fluoksetin (10 mg/dan z možno prilagoditvijo odmerka na 20 mg/dan) je bil dodan za zagotovitev občutljivosti testa.

Bolniki ($n = 400$, od tega 80 otrok, starih od 7 do manj kot 12 let, in 320 mladostnikov, starih od 12 do 17 let) z zmerno do hudo depresijo glede na DSM IV (DSM IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, četrta izdaja) so bili randomizirani za prejemanje 10 mg agomelatina ($n = 102$, od tega 81 mladostnikov), 25 mg agomelatina ($n = 95$, od tega 76 mladostnikov), placeba ($n = 103$, od tega 82 mladostnikov) in fluoksetina ($n = 100$, od tega 81 mladostnikov).

Bolniki so morali biti pred vključitvijo v študijo neodzivni na psihosocialno terapijo. Med dvojno slepim obdobjem so enkrat mesečno izvajali psihosocialno svetovanje (4., 8. in 12. teden).

Primarni izid je bila prilagojena razlika med izhodiščem in 12. tednom v neobdelani skupni oceni revidirane ocenjevalne lestvice depresije pri otrocih (CDRS-R = Children's Depression Rating Scale – Revised) z uporabo 3-smerne analize kovariance (ANCOVA). Neobdelana ocena ≥ 45 je bila predpogoj za vključitev. Ocenjevanje po CDRS-R je bilo izvedeno na selekcijskem obisku, ob vključitvi (0. teden) in nato ob vsakem obisku (to je 1., 2., 4., 8., in 12. teden v dvojno slepem obdobju).

Glavni sekundarni izidi učinkovitosti so bile lestvice kliničnega splošnega vtisa – resnost bolezni (CGI-S = Clinical Global Impression – Severity of Illness), lestvice izboljšanja (CGI-I = Clinical Global Impression – Improvement) in skupni rezultat ocenjevalne lestvice mladostniške depresije (ADRS = Adolescent Depression Rating Scale).

Večina bolnikov v celotni populaciji so bile ženske (62,5 %) z mediano starostjo 14,0 let (razpon: 7, 17). Večina bolnikov je imela prvo depresivno epizodo (71,5 %). Glede na kriterije DSM-IV-TR (*The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, text revision*) je bila epizoda ocenjena kot zmerna pri 61,8 % bolnikov in huda (brez psihotičnih značilnosti) pri 38,3 % bolnikov.

Povprečno trajanje trenutne epizode je znašalo $143,4 \pm 153,2$ dni z mediano 96,0 dni (razpon od 29 do 1463 dni).

Kar zadeva sočasne bolezni, je imelo približno 6 % bolnikov v celotni populaciji generalizirano anksiozno motnjo, 7 % bolnikov socialno anksiozno motnjo in 2 % bolnikov separacijsko anksiozno motnjo.

Rezultati neobdelane ocene primarnega izida po CDRS-R, izraženi kot sprememba od izhodiščne do zadnje poizhodiščne vrednosti za celotno populacijo, so pokazali razliko med skupino, ki je prejela 25 mg agomelatina in skupino, ki je prejela placebo, in sicer 4,22; 95 % IZ [0,63, 7,82]. Za podskupino mladostnikov je ocenjena razlika med skupinama znašala 5,22; 95 % IZ [1,03, 9,40] za 25 mg agomelatina v primerjavi s placebom.

Pri sekundarnih izidih lestvic CGI-S in CGI-I niso opazili statistično pomembnih razlik med skupinama. Povprečna razlika v rezultatu ADRS med skupino, ki je prejela 25 mg agomelatina, in skupino, ki je prejela placebo, je znašala 4,07; 95 % IZ [0,68, 7,46].

Po 12-tedenskem dvojno slepem obdobju so bolniki lahko študijo nadaljevali v neobveznem odprtem 21-mesečnem podaljšanem obdobju ter prejeli 10 ali 25 mg agomelatina. Vendar to obdobje ni bilo zasnovano kot študija preprečevanja ponovitve bolezni in vsi bolniki so prejeli prilagodljive odmerke agomelatina. Uporabni podatki o učinkovitosti in varnosti po 12 tednih so zato omejeni.

Stanje pubertete je bilo ocenjeno po Tannerjevi lestvici. Čeprav so podatki omejeni, ne kažejo na vpliv agomelatina na razvoj po Tannerjevi lestvici spolnega dozorevanja.

Za nadaljnje informacije o varnosti glejte poglavji 4.4 in 4.8.

Podatki o varnosti in učinkovitosti v podskupini otrok (razpon starosti od 7 do 11 let pri skupno 80 bolnikih) so omejeni zaradi zelo omejenega števila otrok (glejte poglavje 4.2). Pri otrocih je bila absolutna vrednost spremembe povprečnega neobdelanega skupnega rezultata po lestvici CDRS-R po koncu kratkotrajne faze nižja v skupini, ki je prejela 25 mg agomelatina ($-17,1 \pm 13,3$), kot v skupini, ki je prejela placebo ($-19,0 \pm 18,3$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in biološka uporabnost

Agomelatin se po peroralnem jemanju hitro in dobro (≥ 80 %) absorbira. Absolutna biološka uporabnost je majhna (< 5 % ob terapevtskem peroralnem odmerku) in nihanje med posamezniki je veliko. Biološka uporabnost je večja pri ženskah kot pri moških. Biološka uporabnost se zveča ob jemanju peroralnih kontraceptivov in zmanjša ob kajenju. Največjo koncentracijo v plazmi agomelatin doseže v 1 do 2 urah.

V razponu terapevtskih odmerkov se sistemska izpostavljenost agomelatinu zvečuje sorazmerno z odmerkom. Ob večjih odmerkih se pojavi zasičenost učinka prvega prehoda preko jeter. Uživanje hrane (standardnih obrokov ali takšnih z veliko maščobami) ne vpliva na biološko uporabnost ali stopnjo absorpcije. Ob živilih z veliko maščobami se zveča variabilnost.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je približno 35 l. Vezava na beljakovine v plazmi znaša 95 % ne glede na koncentracijo in se ne spreminja s starostjo ali pri bolnikih z ledvično okvaro. Pri bolnikih z jetrno okvaro se prosta frakcija dvakrat zveča.

Biotransformacija

Po peroralnem jemanju se agomelatin hitro presnavlja predvsem z jetrnim CYP1A2. Izoencima CYP2C9 in CYP2C19 prav tako sodelujeta, vendar v manjši meri. Poglavitna presnovka, hidroksilirani in demetilirani agomelatin, nista aktivna ter se hitro konjugirata in odstranita iz telesa z urinom.

Izločanje

Izločanje je hitro. Srednja razpolovna doba v plazmi je med 1 in 2 uri. Očistek je velik (približno 1100 ml/min) in predvsem presnoven.

Izločanje poteka predvsem z urinom (80 %) v obliki presnovkov, medtem ko je izločanje nespremenjene učinkovine z urinom zanemarljivo.

Kinetika se ob ponavljajočem odmerjanju ne spreminja.

Ledvična okvara

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro niso opazili pomembnih sprememb farmakokinetičnih parametrov ($n = 8$, enkratni odmerek 25 mg). Vseeno morate biti pri bolnikih s hudo ali zmerno ledvično okvaro previdni zaradi pomanjkanja kliničnih podatkov (glejte poglavje 4.2).

Jetrna okvara

V specifični študiji pri bolnikih s cirozo in kronično blago (Child-Pughov tip A) ali zmerno (Child-Pughov tip B) jetrno okvaro se je izpostavljenost agomelatinu po odmerku 25 mg zelo zvečala (70-krat oziroma 140-krat) v primerjavi s prostovoljci brez jetrne okvare, ki so bolnikom ustrezali glede starosti, telesne mase in navad kajenja (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Starejši

V farmakokinetični študiji pri starejših bolnikih (≥ 65 let) sta bili pri odmerku 25 mg srednja AUC (površina pod krivuljo) 4-krat in srednja C_{max} (največja koncentracija) 13-krat višji pri bolnikih ≥ 75 let kot pri bolnikih < 75 let. Celotno število bolnikov, ki so prejeli odmerek 50 mg, je bilo premajhno za kakršenkoli zaključek. Prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ni potrebna.

Pediatrska populacija

Farmakokinetiko agomelatina so raziskali pri 60 otrocih in 166 mladostnikih, ki so prejeli dnevne odmerke agomelatina od 1 do 25 mg. Večina podatkov izhaja iz meritev koncentracije v slini, plazemska izpostavljenost agomelatinu pri pediatrski populaciji v veliki meri ni znana. Tako kot pri odraslih je variabilnost farmakokinetike agomelatina med posamezniki znatna. Razpoložljivi pediatrski podatki kažejo na precejšnje prekrivanje z opazovanim obsegom izpostavljenosti pri odraslih, ki so prejeli 25 mg agomelatina.

Etnična pripadnost

Podatkov o vplivu etnične pripadnosti na farmakokinetiko agomelatina ni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri miših, podganah in opicah so po enkratnem in večkratnem dajanju velikih odmerkov opazili sedativne učinke.

Pri glodalcih so zasledili izrazito indukcijo CYP2B in zmerno indukcijo CYP1A in CYP3A z odmerkom 125 mg/kg/dan, medtem ko je bila pri opicah z odmerkom 375 mg/kg/dan indukcija CYP2B in CYP3A blaga. Toksikološke študije z večkratnim odmerjanjem pri glodalcih in opicah niso pokazale hepatotoksičnosti.

Agomelatin prehaja v placento in fetuse pri brejih podganah.

Študije o razmnoževanju pri podganah in kuncih niso pokazale učinka agomelatina na plodnost, razvoj zarodka ali ploda in predporodni ter poporodni razvoj.

Serijske standardnih genotoksičnih analiz *in vitro* ter *in vivo* je dokazala, da agomelatin nima mutagenega ali klastogenega potenciala.

V študijah o karcinogenosti je agomelatin povzročil zvečanje pojavnosti tumorjev na jetrih pri podganah in miših v odmerkih, ki so bili vsaj 110-krat večji od terapevtskih. Tumorji na jetrih so bili najverjetneje povezani s spodbujanjem encimov, specifičnih za glodalce. Ob veliki izpostavljenosti (60-krat večji kot ob terapevtskem odmerku) se je pogostnost benignih mamarnih fibroadenomov pri podganah zvečala, vendar je ostala v enakem razponu kot pri kontrolni skupini.

Farmakološke študije o varnosti niso pokazale učinka agomelatina na hERG (human Ether à-go-go Related Gene) tok ali na akcijski potencial Purkynjevih celic pri psih. Agomelatin ni imel prokonvulzivnih lastnosti v intraperitonealnih odmerkih do 128 mg/kg pri miših in podganah.

Vpliva agomelatina na vedenjsko sposobnost, vidno in razmnoževalno funkcijo pri živalih v juvenilnem obdobju niso opazili. Prišlo je do blagih, od odmerka neodvisnih znižanj telesne mase, povezanih s farmakološkimi lastnostmi, in nekaj manjših učinkov na reproduktivni trakt pri samcih, brez okvare uspešnosti razmnoževanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

- laktoza monohidrat
- koruzni škrob
- povidon (K30)
- natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
- stearinska kislina
- magnezijev stearat
- brezvoden koloidni silicijev dioksid

Filmska obloga

- hipromeloza
- rumeni železov oksid (E172)
- glicerol
- makrogol (6000)
- magnezijev stearat
- titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz aluminija/polivinilklorida, pakirani v kartonastih škatlah.
Koledarska pakiranja s 14, 28, 56, 84 in 98 filmsko obloženimi tabletami.
Koledarska pakiranja s 100 filmsko obloženimi tabletami za bolnišnično uporabo.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi..

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/08/499/002
EU/1/08/499/003
EU/1/08/499/005
EU/1/08/499/006
EU/1/08/499/007
EU/1/08/499/008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. februar 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 12. december 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla

1. IME ZDRAVILA

Valdoxan 25 mg filmsko obložene tablete
agomelatin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg agomelatina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Zdravilo vsebuje laktozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Valdoxan 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Valdoxan 25 mg tablete
agomelatin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Les Laboratoires Servier

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PON
TOR
SRE
ČET
PET
SOB
NED

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Valdoxan 25 mg filmsko obložene tablete agomelatin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Valdoxan in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Valdoxan
3. Kako jemati zdravilo Valdoxan
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Valdoxan
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Valdoxan in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Valdoxan vsebuje učinkovino agomelatin. Sodi v skupino zdravil, imenovanih antidepresivi. Zdravnik vam ga je predpisal za zdravljenje depresije. Zdravilo Valdoxan se uporablja pri odraslih.

Depresija je daljša motnja razpoloženja, ki moti vsakdanje življenje. Simptomi depresije se razlikujejo od bolnika do bolnika, pogosto pa zajemajo globoko žalost, občutek ničvrednosti, izgubo zanimanja za priljubljene dejavnosti, motnje spanja, občutek upočasnenosti, občutek tesnobe in spremembe telesne mase.

Pričakovane koristi zdravila Valdoxan so zmanjšanje in postopna odprava simptomov, povezanih z depresijo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Valdoxan

Ne jemljite zdravila Valdoxan

- če ste alergični na agomelatin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- **če vaša jetra ne delujejo pravilno (jetrna okvara),**
- če jemljete fluvoksamin (drugo zdravilo za zdravljenje depresije) ali ciprofloksacin (antibiotik).

Opozorila in previdnostni ukrepi

V nekaterih primerih zdravilo Valdoxan ni primerno za vas:

- Če jemljete zdravila, ki vplivajo na jetra. Posvetujte se z zdravnikom, katera zdravila so to.
- Če ste debeli ali imate prekomerno telesno maso, se posvetujte s svojim zdravnikom.
- Če imate sladkorno bolezen, se posvetujte s svojim zdravnikom.
- Če imate pred zdravljenjem zvišane vrednosti jetrnih encimov, bo vaš zdravnik odločil, ali je zdravilo Valdoxan primerno za vas.
- Če imate bipolarno motnjo, če ste že doživeli manične simptome ali jih začnete opaziti (obdobje pretirane vznepenosti in čustvenosti), se posvetujte z zdravnikom, preden začnete jemati zdravilo ali nadaljujete z jemanjem (glejte tudi »Možni neželeni učinki« v poglavju 4).
- Če imate demenco, bo vaš zdravnik individualno presodil, ali je za vas zdravljenje z zdravilom Valdoxan primerno.

Med zdravljenjem z zdravilom Valdoxan:

Kako se izogniti potencialnim resnim težavam z jetri:

- Zdravnik mora preveriti pravilno delovanje vaših jeter **pred uvedbo zdravljenja**. Pri nekaterih bolnikih se lahko vrednosti jetrnih encimov med jemanjem zdravila Valdoxan zvišajo. Laboratorijske preiskave je zato treba opraviti v naslednjih časovnih intervalih:

	pred uvedbo ali povečanjem odmerka	po približno 3 tednih	po približno 6 tednih	po približno 12 tednih	po približno 24 tednih
Laboratorijske preiskave	✓	✓	✓	✓	✓

Glede na rezultate preiskav se bo zdravnik odločil, ali boste prejeli oz. nadaljevali z jemanjem zdravila Valdoxan (glejte tudi poglavje 3 »Kako jemati zdravilo Valdoxan«).

Bodite pozorni na znake in simptome, ki kažejo na morebitno nepravilno delovanje vaših jeter

- **Če opazite** katere koli znake in simptome težav z jetri: **neobičajno temen urin, svetlo obarvanje blata, rumena koža/oči, bolečina v zgornjem desnem delu trebuha, neobičajna utrujenost (še posebno, če je povezana z drugimi simptomi, navedenimi zgoraj), nujno poiščite pomoč zdravnika, ki vam bo morda svetoval prenehanje zdravljenja z zdravilom Valdoxan.**

Učinka zdravila Valdoxan pri bolnikih starih 75 let in več niso dokazali. Zdravila Valdoxan se zato pri teh bolnikih ne sme uporabljati.

Misli na samomor in poslabšanje depresije

Pri bolnikih z depresijo in/ali anksiozno motnjo se občasno lahko pojavijo misli na samopoškodovanje ali samomor. Po prvi uvedbi zdravljenja z antidepresivi lahko te misli postanejo še hujše, saj ta zdravila začnejo delovati šele čez nekaj časa, običajno čez dva tedna, nekatera pa tudi pozneje.

Pojav takšnih misli je verjetnejši:

- če ste že kdaj razmišljali o samomoru ali samopoškodovanju;
- če ste mlajša odrasla oseba. Podatki iz kliničnih preskušanj kažejo, da pri mlajših odraslih (mlajših od 25 let) z motnjami razpoloženja med zdravljenjem z antidepresivi obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja.

Če kadarkoli začnete razmišljati o samopoškodovanju ali samomoru, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite pomoč v najbližji bolnišnici.

Morda bi bilo koristno, če za težave z depresijo poveste sorodniku ali dobremu prijatelju in ga prosite, da prebere to navodilo. Prosite ga lahko tudi, da naj vas opozori, če meni, da se je depresija poslabšala ali ga skrbijo spremembe v vašem vedenju.

Otroci in mladostniki

Zaradi pomanjkanja informacij uporaba zdravila Valdoxan ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 7 let. Podatkov ni na voljo. Zdravilo Valdoxan se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, starih od 7 do 17 let, ker varnost in učinkovitost nista bili dokazani.

Druga zdravila in zdravilo Valdoxan

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravila Valdoxan ne smete jemati sočasno z določenimi zdravili (glejte tudi »Ne jemljite zdravila Valdoxan« v poglavju 2): fluvoksamin (še enim zdravilom za zdravljenje depresije), ciprofloksacin (antibiotikom) lahko spremenita pričakovani odmerek agomelatina v krvi. Svojega zdravnika morate

obvestiti, če jemljete katero od naslednjih zdravil: propranolol (beta blokator, ki se uporablja za zdravljenje visokega krvnega tlaka), enoksacin (antibiotik).

Če pokadite več kot 15 cigaret/dan, poskrbite, da to poveste zdravniku.

Zdravilo Valdoxan skupaj z alkoholom

Med zdravljenjem z zdravilom Valdoxan ni priporočljivo piti alkohola.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Če jemljete zdravilo Valdoxan, morate prenehati z dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Morda boste občutili omotico ali zaspanost, ki lahko vplivata na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Prepričajte se, da so vaši odzivi normalni, preden upravljate vozila in stroje.

Zdravilo Valdoxan vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Valdoxan vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Valdoxan

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Običajen odmerek je ena tableta (25 mg) zdravila Valdoxan pred spanjem. Nekaterim bolnikom lahko zdravnik predpiše večji odmerek (50 mg), to je dve tableti naenkrat pred spanjem.

Način jemanja

Zdravilo Valdoxan jemljite peroralno. Tableto pogoltnite s požirkom vode. Zdravilo Valdoxan lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Trajanje zdravljenja

Pri večini bolnikov zdravilo Valdoxan začne zmanjševati simptome depresije v dveh tednih po začetku zdravljenja.

Depresijo je potrebno zdraviti dovolj dolgo obdobje vsaj 6-ih mesecev, da se zagotovi odsotnost simptomov.

Zdravnik vam bo morda predpisoval zdravilo Valdoxan tudi še potem, ko se boste že počutili bolje, da bi preprečil ponovitev depresije.

Če imate težave z ledvicami, bo zdravnik individualno presodil, ali je za vas zdravljenje z zdravilom Valdoxan varno.

Spremljanje delovanja jeter (glejte tudi poglavje 2)

Zdravnik bo opravil laboratorijske preiskave, da bi preveril, ali jetra delujejo pravilno, in sicer pred uvedbo zdravljenja ter redno med njim, običajno po 3 tednih, 6 tednih, 12 tednih in 24 tednih.

Če vam zdravnik poveča odmerek na 50 mg, je treba laboratorijske preiskave izvesti ob tem povečanju in nato redno med zdravljenjem, običajno po 3 tednih, 6 tednih, 12 tednih in 24 tednih. Zdravnik bo preiskave opravljal tudi pozneje, če bo menil, da jih potrebujete.

Zdravila Valdoxan ne smete jemati, če vaša jetra ne delujejo pravilno.

Kako zamenjati antidepresiv iz skupine SSRI/SNRI z zdravilom Valdoxan?

Če vam bo zdravnik zamenjal vaš prejšnji antidepresiv iz skupine SSRI ali SNRI z zdravilom Valdoxan, vam bo ob uvedbi zdravila Valdoxan svetoval o ustreznem načinu prenehanja zdravljenja s prejšnjim zdravilom.

Kljub postopnemu zmanjševanju odmerka prejšnjega antidepresiva se pri vas lahko pojavijo nekaj tednov trajajoči neželeni učinki, ki so posledica prenehanja predhodnega zdravljenja.

Odtegnitveni simptomi vključujejo: omotico, odrevenelost, motnje spanja, vznemirjenost ali anksioznost, glavobole, siljenje na bruhanje, bruhanje in tresavico. Ti neželeni učinki so običajno blagi do zmerni in izginejo v nekaj dneh.

Če vam bodo zdravilo Valdoxan uvedli že v času zmanjševanja odmerka prejšnjega zdravila, možnih odtegnitvenih simptomov ne smete zamenjati z odsotnostjo zgodnjega učinka zdravila Valdoxan.

Ob začetku zdravljenja z zdravilom Valdoxan se morate posvetovati z zdravnikom o najboljšem možnem načinu prenehanja jemanja prejšnjega antidepresiva.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Valdoxan, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Valdoxan, kot bi smeli, ali če je na primer zdravilo nehote vzel otrok, takoj obvestite zdravnika.

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem zdravila Valdoxan so omejene, poročali pa so o simptomih, kot so bolečine v zgornjem delu želodca, zaspanost, utrujenost, razdraženost, zaskrbljenost, napetost, omotica, cianoza in občutek slabosti.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Valdoxan

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Preprosto nadaljujte z naslednjim odmerkom ob običajnem času.

Da ne bi pozabili, kdaj ste nazadnje vzeli tableto zdravila Valdoxan, si lahko pomagata s koledarčkom, natisnjениm na pretisnem omotu s tabletami.

Če ste prenehali jemati zdravilo Valdoxan

Ne prenehajte jemati zdravila brez zdravniškega nasveta niti če se počutite bolje.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Večina neželenih učinkov je blaga ali zmerna. Običajno se pojavijo v prvih dveh tednih zdravljenja in so prehodni.

Med neželene učinke sodijo naslednji:

- Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov): glavobol.
- Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov): omotica, zaspanost (somnia), težave s spanjem (nespečnost), siljenje na bruhanje (navzea), driska, zaprtje, bolečine v trebuhu, bolečine v hrbtu, utrujenost, tesnoba, nenormalne sanje, zvišana vrednost jetrnih encimov v krvi, bruhanje, povečanje telesne mase.
- Občasni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov): migrena, mravljinčenje in zbadanje v prstih na rokah ter nogah (parestezije), zamegljen vid, sindrom nemirnih nog (motnja za katero je značilna nenadzorovana nuja po premikanju nog), zvonjenje v ušesih, prekomerno znojenje (hiperhidroza), ekcemi, srbenje, urtikarija (koprivnica), vznemirjenost, razdraženost, nemir, napadalno vedenje, nočne more, manija/hipomanija (glejte tudi »Opozorila in previdnostni ukrepi« v poglavju 2), razmišljanje o samomoru in samomorilno obnašanje, zmedenost, zmanjšanje telesne mase, bolečine v mišicah.
- Redki neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 bolnikov): resni izpuščaji po koži (eritematozni izpuščaji), obrazni edem (oteklina) in angioedem (otekanje obraza, ustnic, jezika in/ali žrela, kar lahko povzroči težave pri dihanju ali požiranju), hepatitis, rumeno obarvanje kože in beločnic (zlatenica), odpoved jeter*, halucinacije, nesposobnost biti pri miru (zaradi fizičnega in psihičnega nemira), nezmožnost popolne izpraznitve mehurja.

* Poročali so o nekaj primerih s transplantacijo jeter ali smrtnim izidom.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Valdoxan

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Valdoxan

- Učinkovina je agomelatin. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg agomelatina.
- Druge sestavine zdravila so: laktoza monohidrat, koruzni škrob, povidon (K30), natrijev karboksimetilškrob (vrsta A), stearinska kislina, magnezijev stearat, brezvoden koloidni silicijev dioksid, hipromeloza, glicerol, makrogol (6000), rumeni železov oksid (E172) in titanov dioksid (E171).

Izgled zdravila Valdoxan in vsebina pakiranja

Valdoxan 25 mg filmsko obložene tablete (tablete) so podolgovate, oranžnorumene.

Valdoxan 25 mg filmsko obložene tablete so na voljo v koledarskih pretisnih omotih po 14, 28, 56, 84 ali 98 filmsko obloženih tablet. Bolnišnično pakiranje vsebuje 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

Proizvajalec

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

Servier (Ireland) Industries Ltd
Gorey road
Arklow - Co. Wicklow
Irski

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

Poljska

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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
Tél: +33 (0)1 55 72 60 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Servier 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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<https://www.ema.europa.eu>.