

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Valdoxan 25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje agomelatinum 25 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 61,8 mg laktosy (jako monohydrátu)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Valdoxan je indikován k léčbě depresivních epizod u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

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

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

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

Délka léčby

Pacienti trpící depresí mají být léčeni dostatečně dlouhou dobu, nejméně 6 měsíců, aby bylo zajištěno, že již nemají žádné příznaky.

Převedení léčby z antidepresiv SSRI/SNRI na agomelatin

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

Ukončení léčby

Při ukončení léčby není nutné postupné snižování dávky.

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

Děti od narození do <7 let

Použití agomelatinu k léčbě depresivních epizod u dětí od narození do <7 let není relevantní. Nejsou dostupné žádné údaje.

Děti a dospívající od 7 do 17 let

Bezpečnost a účinnost agomelatinu u dětí a dospívajících ve věku od 7 do 17 let k léčbě depresivních epizod nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Perorální podání.

Potahované tablety Valdoxanu mohou být užívány nezávisle na jídle.

4.3 Kontraindikace

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

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Monitorování jaterních funkcí

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

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

Před zahájením léčby

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

- obezitou/ nadváhou/ nealkoholickým steatotickým poškozením jater, diabetem
- abúzem alkoholu/značným příjmem alkoholu

a u pacientů, kteří současně užívají léčivé přípravky spojené s rizikem poškození jater.

Vstupní testy jaterních funkcí mají být provedeny u všech pacientů a léčba nesmí být zahájena u pacientů se vstupními hodnotami ALT a/nebo AST >3násobek horního limitu normálního rozmezí (viz bod 4.3). Opatrnosti je třeba při podávání přípravku Valdoxan pacientům se zvýšenými aminotransferázami před léčbou (>horní limit normálního rozmezí a ≤3násobek horního limitu normálního rozmezí).

• Frekvence jaterních testů

- před zahájením léčby

- a poté:

- po přibližně 3 týdnech,
- po přibližně 6 týdnech (konec akutní fáze),
- po přibližně 12 a 24 týdnech (konec udržovací fáze)
- a poté, pokud je to klinicky indikováno.

- Při zvýšení dávky mají být znovu provedeny testy jaterních funkcí se stejnou četností, jako při zahájení léčby.

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

Během léčby

Léčba přípravkem Valdoxan má být okamžitě ukončena, jestliže:

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

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

Pediatrická populace

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

U agomelatinu bylo hlášeno příliš málo sebevražedných příhod na to, aby bylo možné provést smysluplné porovnání agomelatinu a placeba. Souhrnné údaje z klinických studií s agomelatinem 25 mg ukázaly, že sebevražedné příhody se vyskytovaly s vyšší frekvencí u dospívajících (3,1 %) ve srovnání s dospělými (1,2 %), viz odstavec Sebevražda / sebevražedné myšlenky níže a bod 4.8.

V souhrnných údajích z klinických studií byly jaterní nežádoucí příhody hlášeny častěji u dospívajících (6,3 %) ve srovnání s dospělými (1,7 %).

Údaje o dlouhodobé bezpečnosti jsou omezené. Zahrnují dlouhodobé zkušenosti s růstem, tělesným dospíváním (viz bod 5.1) a kognitivními funkcemi.

Starší pacienti

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

Použití u starších pacientů s demencí

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

Bipolární porucha / mánie / hypománie

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

Sebevražda / sebevražedné myšlenky

Depresivní porucha je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevraždy (příhody související se sebevraždou). Toto riziko přetrvává až do nástupu významné remise. Jelikož ke zlepšení nemusí dojít během několika prvních týdnů léčby nebo déle, pacienti mají být pečlivě sledováni, dokud k takovému zlepšení nedojde. Všeobecná klinická zkušenost je, že riziko sebevraždy se může zvýšit v časných fázích uzdravování.

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

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

Kombinace s inhibitory CYP1A2 (viz body 4.3 a 4.5)

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

Intolerance laktosy

Valdoxan obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Hladina sodíku

Valdoxan obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Možné interakce ovlivňující agomelatin

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

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

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

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

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

Potenciál agomelatinu ovlivňovat jiné léčivé přípravky

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

Ostatní léčivé přípravky

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

Alkohol

Kombinace agomelatinu a alkoholu se nedoporučuje.

Elektrokonvulzivní terapie (ECT)

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

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

Podávání přípravku Valdoxan v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Agomelatin na malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Vzhledem k tomu, že závratě a somnolence jsou časté nežádoucí účinky, pacienti mají být upozorněni, aby sledovali svou schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

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

Třídy orgánových systémů	Četnost	Preferovaný termín
Psychiatrické poruchy	Časté	Úzkost
		Abnormální sny*
	Méně časté	Sebevražedné myšlenky nebo chování (viz bod 4.4)
		Agitovanost a související symptomy* (jako podrážděnost a neklid)
		Agresivita*
		Noční můry*
		Mánie/hypománie*
		Tyto symptomy mohou být také způsobeny základním onemocněním (viz bod 4.4).
Poruchy nervového systému	Vzácné	Stav zmatenosti*
		Halucinace*
	Velmi časté	Bolest hlavy
		Časté
	Časté	Závrať
		Somnolence
		Insomnie
		Méně časté
Poruchy oka	Méně časté	Migréna
		Parestezie
Poruchy ucha a labyrintu	Vzácné	Syndrom neklidných nohou*
		Akatizie*
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Rozmazané vidění
		Méně časté
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Tinitus*
		Časté
Poruchy kůže a podkožní	Časté	Nauzea
		Průjem
	Méně časté	Zácpa
		Bolest břicha
Poruchy kůže a podkožní	Vzácné	Zvracení*
		Zvýšené hladiny ALT a/nebo AST (v klinických studiích, vyšší hodnoty než >3násobek horní hranice normálních hodnot pro ALT a /nebo AST byly zaznamenány u 1,2 % pacientů léčených agomelatinem v dávce 25 mg/den a u 2,6 % pacientů léčených agomelatinem v dávce 50 mg/den versus 0,5 % pacientů užívajících placebo.
	Méně časté	Zvýšení hladiny gamaglutamyltransferázy* (GGT) (>3násobek horní hranice normálních hodnot)
		Vzácné
Poruchy kůže a podkožní	Vzácné	Hepatitida
		Zvýšení hladiny alkalické fosfatázy* (>3násobek horní hranice normálních hodnot)
	Méně časté	Selhání jater*(1)
		Žloutenka*
Poruchy kůže a podkožní	Méně časté	Hyperhidróza

tkáňe		Ekzém
		Pruritus*
		Kopřivka*
	Vzácné	Erytematózní vyrážka Otok obličeje a angioedém*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáňe	Časté	Bolest zad
	Méně časté	Myalgie*
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné	Retence moči*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava
Vyšetření	Časté	Zvýšení tělesné hmotnosti*
	Méně časté	Snížení tělesné hmotnosti*

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

Pediatrická populace

Ve dvojité zaslepené, aktivně (fluoxetin) a placebem kontrolované studii bylo agomelatinem léčeno celkem 80 dětí ve věku od 7 do méně než 12 let a 319 dospívajících pacientů ve věku od 12 do 17 let se středně těžkou až těžkou depresivní poruchou.

Obecně byl bezpečnostní profil agomelatinu 25 mg u dospívajících v pivotní studii (dvojité zaslepená kontrolovaná část) podobný jako u dospělých, s výjimkou nauzey, která se u dospívajících vyskytovala častěji (13,3 %) než u dospělých (6,3 %).

Souhrnné údaje z klinických studií s agomelatinem ukázaly, že nežádoucí účinky a závažné nežádoucí účinky (veškeré kauzality) byly hlášeny s vyšší frekvencí u dospívajících než u dospělých (67,2 % oproti 60,4 % pacientů, kteří hlásili nejméně jeden nežádoucí účinek, a 10,4 % oproti 3,5 % pacientů, kteří hlásili nejméně jeden závažný nežádoucí účinek).

Jaterní nežádoucí příhody hlásilo 6,3 % dospívajících ve srovnání s dospělými (1,7 %). Sebevražedné příhody (např. sebevražedné chování, sebevražedné myšlenky, pokus o sebevraždu a sebepoškození) se vyskytovaly s vyšší frekvencí u dospívajících (3,1 %, 10 příhod hlášených u 6 pacientů) ve srovnání s dospělými (1,2 %, 66 příhod hlášených u 65 pacientů) (viz bod 4.4.).

Údaje o dlouhodobé bezpečnosti agomelatinu 25 mg u dospívajících jsou omezené. Zahrnují dlouhodobé zkušenosti s růstem, tělesným dospíváním (viz bod 5.1) a kognitivními funkcemi.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Symptomy

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

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

Léčba předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

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

U člověka má agomelatin pozitivní vliv na posun fází; vyvolává předstunutí fáze spánku, pokles tělesné teploty a uvolňování melatoninu.

Klinická účinnost a bezpečnost u dospělých

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost dvou dávek (10 mg a 25 mg) agomelatinu v léčbě středně těžkých až těžkých depresivních epizod, pokud deprese nereaguje na samotnou psychologickou terapii, byla hodnocena ve 12týdenní, randomizované, dvojitě zaslepené a placebem kontrolované studii s paralelními skupinami (viz bod 4.2). K zajištění senzitivity testu byl přidán fluoxetin (10 mg/den s možnou úpravou na 20 mg/den).

Pacienti ($n=400$; z toho 80 dětí od 7 do méně než 12 let a 320 dospívajících od 12 do 17 let) se středně těžkou až těžkou depresí podle DSM IV byli randomizováni k podávání agomelatinu v dávce 10 mg ($n=102$, z toho 81 dospívajících), agomelatinu v dávce 25 mg ($n=95$, z toho 76 dospívajících), placeba ($n=103$, z toho 82 dospívajících) a fluoxetinu ($n=100$, z toho 81 dospívajících).

Pacienti před zařazením do studie měli nereagovat na psychosociální terapii (non-respondéři). Během dvojitě zaslepeného období bylo jednou měsíčně (4., 8. a 12. týden) poskytováno psychosociální poradenství.

Primárním cílovým ukazatelem byl upravený rozdíl mezi výchozím stavem a 12. týdnem v hrubém celkovém skóre na škále Children's Depression Rating Scale - Revised (CDRS-R) pomocí třicetné analýzy kovariance ANCOVA. Předpokladem pro zařazení do studie bylo hrubé skóre ≥ 45 . Hodnocení CDRS-R bylo provedeno při výběrové návštěvě, při zařazení (týden 0), a poté při každé návštěvě (tj. v období dvojitého zaslepení: týden 1, týden 2, týden 4, týden 8 a týden 12). Hlavními sekundárními ukazateli účinnosti byly škály Clinical Global Impression - Severity of Illness (CGI-S), Improvement (CGI-I), a celkové skóre Adolescent Depression Rating Scale (ADRS).

Většinu pacientů v celkové populaci tvořily dívky (62,5 %) s mediánem věku 14,0 let (rozmezí: 7, 17). U většiny pacientů se jednalo o první epizodu deprese (71,5 %). Podle kritérií DSM-IV-TR byla epizoda diagnostikována jako středně těžká u 61,8 % pacientů a těžká (bez psychotických rysů) u 38,3 % pacientů. Průměrná doba trvání aktuální epizody byla $143,4 \pm 153,2$ dne s mediánem 96,0 dne (rozmezí od 29 do 1463 dnů).

Co se týče komorbidit, přibližně 6 % pacientů z celkové populace mělo generalizovanou úzkostnou poruchu, 7 % sociální úzkostnou poruchu a 2 % separační úzkostnou poruchu.

Výsledky pro primární cílový ukazatel, hrubé skóre CDRS-R vyjádřené jako změna od výchozí hodnoty k poslední následné hodnotě v celé populaci, ukázaly u agomelatinu v dávce 25 mg ve srovnání s placebem rozdíl mezi skupinami 4,22; 95% CI [0,63; 7,82]. U podskupiny dospívajících byl odhadovaný rozdíl mezi skupinami 5,22 (95% CI [1,03; 9,40] pro agomelatin v dávce 25 mg oproti placebu.

U sekundárních cílových ukazatelů, škály Clinical Global Impression - Severity of Illness (CGI-S) a Improvement (CGI-I), nebyly pozorovány statisticky významné rozdíly mezi žádným z ramen. Průměrný rozdíl mezi skupinou s agomelatinem v dávce 25 mg oproti skupině s placebem v ADRS-skóre byl 4,07; 95% CI [0,68; 7,46].

Po skončení 12týdenního dvojité zaslepeného období mohli pacienti pokračovat v nepovinném otevřeném 21měsíčním prodloužení s dávkou agomelatinu 10 mg nebo 25 mg. Toto období však nebylo koncipováno jako studie prevence relapsu a všichni pacienti dostávali flexibilní dávky agomelatinu. Užitečné údaje o účinnosti a bezpečnosti po 12 týdnech jsou proto omezené.

Stav tělesného vývoje byl hodnocen podle Tannerovy stupnice. Ačkoli jsou údaje omezené, nenaznačují vliv agomelatinu na tělesný vývoj dle Tannerovy stupnice.

Další informace o bezpečnosti jsou uvedeny v bodech 4.4 a 4.8.

Údaje o bezpečnosti a účinnosti v podskupině dětí (věkové rozmezí 7-11 let; celkem 80 pacientů) jsou vzhledem k velmi omezenému počtu pacientů pouze omezené (viz bod 4.2). U dětí byla změna průměrného celkového hrubého skóre CDRS-R na konci krátkodobé fáze v absolutní hodnotě nižší ve skupině s agomelatinem v dávce 25 mg ($-17,1 \pm 13,3$) než ve skupině s placebem ($-19,0 \pm 18,3$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a biologická dostupnost

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

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

Distribuce

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

Biotransformace

Po perorálním podání je agomelatin rychle metabolizován, především cestou jaterního CYP1A2; izoenzymy CYP2C9 a CYP2C19 jsou také zahrnuty, ale jejich příspěvek je nízký.

Hlavní metabolity, hydroxylovaný a demetylovaný agomelatin, jsou neúčinné, rychle se konjugují a vylučují močí.

Eliminace

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

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

Kinetika se při opakovaném podávání nemění.

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

Farmakokinetika agomelatinu byla zkoumána u 60 dětí a 166 dospívajících, kteří dostávali denní dávky od 1 mg do 25 mg. Většina údajů pochází z měření koncentrací ve slinách a plazmatická expozice agomelatinu v pediatrické populaci není ve významné míře charakterizována. Stejně jako u dospělých je interindividuální variabilita FK agomelatinu značná. Dostupné pediatrické údaje naznačují značný překryv s rozsahem pozorované expozice u dospělých po podání dávky 25 mg agomelatinu.

Etnické skupiny

Nejsou k dispozici údaje o vlivu rasy na farmakokinetiku agomelatinu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

U hlodavců byla pozorována výrazná indukce CYP2B a středně silná indukce CYP1A a CYP3A od dávky 125 mg/kg/den, zatímco u opic byla indukce mírná u CYP2B a CYP3A v dávce 375 mg/kg/den.

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání nebyla u hlodavců ani u opic pozorována hepatotoxicita.

Agomelatin prostupuje do placenty a plodů březích potkaních samic.

Reprodukční studie provedené na potkanech a králících neprokázaly žádný účinek agomelatinu na fertilitu, embryofetální vývoj a prenatální a postnatální vývoj.

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy

Kukuřičný škrob

Povidon (K30)

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Kyselina stearová

Magnesium-stearát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva

Hypromelosa

Žlutý oxid železitý (E 172)

Glycerol

Makrogol (6000)

Magnesium-stearát

Oxid titaničitý (E 171)

Černý inkoust obsahující šelak, propylenglykol a hlinitý lak indigokarmínu (E 132).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC blistr balený v papírových krabičkách.

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

Balení s kalendářem obsahující 100 potahovaných tablet pro nemocniční použití.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/08/499/002

EU/1/08/499/003

EU/1/08/499/005

EU/1/08/499/006

EU/1/08/499/007

EU/1/08/499/008

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. února 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 12. prosince 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

MM/RRRR

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

PŘÍLOHA II

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

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

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

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

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

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

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

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

- Potřebu informovat pacienty o potenciálním riziku zvýšení aminotransferáz, riziku jaterního poškození a interakcích se silnými inhibitory CYP1A2 (např. fluvoxaminem, ciprofloxacinem).

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

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

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

Příručka pro pacienta má obsahovat následující významná sdělení:

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

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější obal

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Valdoxan 25 mg potahované tablety
agomelatinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje agomelatinum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu.
Další viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Valdoxan 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Valdoxan 25 mg tablety
agomelatinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Les Laboratoires Servier

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Valdoxan 25 mg potahované tablety agomelatinum

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je Valdoxan a k čemu se používá

Valdoxan obsahuje léčivou látku agomelatin. Patří do skupiny léků nazývaných antidepresiva. Byl Vám předepsán k léčbě Vaší deprese.

Valdoxan se používá u dospělých.

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

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

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Valdoxan užívat

Neužívejte Valdoxan

- jestliže jste alergický(á) na agomelatin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- **jestliže Vaše játra nepracují správně (porucha funkce jater).**
- jestliže užíváte fluvoxamin (jiný přípravek používaný k léčbě deprese) nebo ciprofloxacin (antibiotikum).

Upozornění a opatření

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

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

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

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

Během léčby přípravkem Valdoxan:

Co dělat, aby se zabránilo možným závažným jaterním problémům

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

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

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

Buďte pozorný(á) k projevům nebo příznakům, že Vaše játra nepracují správně

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

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

Myšlenky na sebevraždu a zhoršení deprese

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

Může být pravděpodobnější, že začnete takto uvažovat:

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

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

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

Děti a dospívající

Vzhledem k nedostatku údajů se Valdoxan nedoporučuje u dětí mladších 7 let. Nejsou dostupné žádné údaje.

Valdoxan nemá být používán u dětí a dospívajících ve věku 7 až 17 let, protože jeho bezpečnost a účinnost nebyla stanovena.

Další léčivé přípravky a přípravek Valdoxan

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

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

Informujte svého lékaře, pokud užíváte některý z následujících léků: propranolol (betablokátor používaný k léčbě vysokého tlaku), enoxacin (antibiotikum).

Informujte svého lékaře, pokud kouříte více než 15 cigaret denně.

Přípravek Valdoxan s alkoholem

Během léčby Valdoxanem není vhodné pít alkoholické nápoje.

Těhotenství a kojení

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

Pokud užíváte Valdoxan, kojení by mělo být ukončeno.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Můžete pociťovat závratě nebo spavost, které by mohly ovlivnit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Před řízením nebo obsluhou strojů se ujistěte, že jsou Vaše reakce normální.

Valdoxan obsahuje laktosu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Valdoxan obsahuje sodík

Valdoxan obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Valdoxan užívá

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

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

Způsob podání

Valdoxan je určen k podávání ústy. Tabletou spolkněte a zapijte vodou. Valdoxan můžete užívat s jídlem i bez jídla

Délka léčby

Valdoxan začíná působit na příznaky deprese u většiny depresivních lidí během dvou týdnů po zahájení léčby.

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

Lékař může pokračovat s podáváním Valdoxanu, i když se budete cítit lépe, aby se zabránilo návratu deprese.

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

Sledování funkce jater (viz také bod 2):

Před zahájením léčby lékař provede laboratorní vyšetření, zda Vaše játra správně pracují, a potom pravidelně během léčby, obvykle po 3 týdnech, 6 týdnech, 12 týdnech a 24 týdnech.

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

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

Nesmíte užívat Valdoxan, pokud nemáte v pořádku játra.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Valdoxan

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

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

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Valdoxan

I když se cítíte lépe, nepřestávejte užívat přípravek bez porady s lékařem.

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

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

Mezi nežádoucí účinky patří:

- Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí): bolest hlavy.
- Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí): závrať, ospalost (spavost), potíže se spaním (nespavost), nevolnost (pocit na zvracení), průjem, zácpa, bolest břicha, bolest v zádech, únava, úzkost, abnormální sny, zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi, zvracení, zvýšení tělesné hmotnosti.
- Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí): migréna, mravenčení prstů na ruku a nohu (parestazie), rozmazané vidění, syndrom neklidných nohou (porucha, která je charakterizována nekontrolovatelným nutkáním pohybovat nohami), ušní šelest (zvonění v uších), nadměrné pocení (hyperhidróza), ekzém, svědění, kopřivka, rozrušení, podrážděnost, neklid, agresivní chování, noční můry, mánie/hypománie (viz také „Upozornění a opatření“ v bodě 2), sebevražedné myšlenky nebo chování, zmatenost, snížení tělesné hmotnosti, svalová bolest.

- Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí): závažná kožní vyrážka (erytematózní vyrážka), otok obličeje a angioedém (otok obličeje, rtů, jazyka a/nebo hrdla, který může způsobit obtíže s dýcháním nebo s polykáním), zánět jater (hepatitida), žluté zabarvení kůže nebo očního bělma (žloutenka), selhání jater*, halucinace, neschopnost zůstat v klidu (kvůli fyzickému a duševnímu neklidu), nemožnost zcela vyprázdnit močový měchýř.

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

Hlášení nežádoucích účinků

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

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

5. Jak přípravek Valdoxan uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

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

6. Obsah balení a další informace

Co Valdoxan obsahuje

- Léčivou látkou je agomelatinum. Jedna potahovaná tableta obsahuje agomelatinum 25 mg.
- Pomocnými látkami jsou:
 - monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, povidon (K30), sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), kyselina stearová, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, hypromelosa, glycerol, makrogol (6000), žlutý oxid železitý (E 172) a oxid titaničitý (E 171).
 - černý inkoust: šelak, propylenglykol a hlinitý lak indigokarmínu (E 132).

Jak přípravek Valdoxan vypadá a co obsahuje toto balení

Valdoxan 25 mg potahované tablety (tableta) jsou podlouhlé, oranžovožluté tablety s modře

vytištěným „firemním logem“  na jedné straně.

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francie

Výrobce

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

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

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: + 372 664 5040

Norge

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

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Les Laboratoires Servier
Tel: +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

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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