ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Valdoxan 25 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 25 mg agomelatyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 61,8 mg laktozy (jako jednowodzian).

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).
Pomarańczowożółta, podłużna tabletka powlekana, o długości 9,5 mm i szerokości 5,1 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Valdoxan jest wskazany w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 25 mg raz na dobę, zażywana doustnie wieczorem przed snem.
Po dwóch tygodniach leczenia, jeżeli nie ma poprawy, dawka może być zwiększona do 50 mg raz na dobę, tj. do dwóch tabletek po 25 mg przyjmowanych przed snem.

Decydując o zwiększeniu dawki należy wziąć pod uwagę wyższe ryzyko zwiększenia aktywności aminotransferaz. Każde zwiększenie dawki do 50 mg powinno być oparte na ocenie korzyści i ryzyka u konkretnego pacjenta oraz na ścisłym przestrzeganiu monitorowania wyników testów czynnościowych wątroby.

U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić badania czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia. Nie należy rozpoczynać terapii, jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy 3-krotnie przewyższa górny zakres normy (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Podczas leczenia należy okresowo monitorować aktywność aminotransferaz: po około trzech tygodniach, sześciu tygodniach (koniec ostrej fazy), po dwunastu tygodniach i po dwudziestu czterech tygodniach leczenia (koniec fazy podtrzymującej) oraz później, kiedy jest to klinicznie wskazane (patrz także punkt 4.4). Terapię należy przerwać, jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy 3-krotnie przewyższa górny zakres normy (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Zwiększając dawkowanie, należy znowu przeprowadzić badania czynności wątroby z tą samą częstością, jak podczas rozpoczynania leczenia.

Czas trwania leczenia
Aby zapewnić ustąpienie objawów, pacjenci z depresją powinni być leczeni wystarczająco długo, przynajmniej 6 miesięcy.

Zmiana leczenia z leku przeciwdepresyjnego z grupy SSRI/SNRI na leczenie agomelatyną
Po przerwaniu stosowania leku przeciwdepresyjnego z grupy SSRI (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* – Selektywne Inhibitory Wychwytu Zwrotnego Serotoniny) lub SNRI (ang. *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors* – Inhibitory Wychwytu Zwrotnego Serotoniny i Noradrenaliny) u pacjentów mogą wystąpić objawy odstawienia. Aby ich uniknąć, należy sprawdzić w Charakterystyce Produktu Leczniczego aktualnie stosowanego produktu leczniczego z grupy SSRI/SNRI, jak należy go odstawiać. Podawanie agomelatyny można rozpocząć od razu w trakcie zmniejszania dawkowania leku z grupy SSRI/SNRI (patrz punkt 5.1).

Przerwanie leczenia
Nie jest wymagane stopniowe zmniejszanie dawki w celu przerwania leczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Ustalono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania agomelatyny (25 do 50 mg/dobę) u pacjentów w podeszłym wieku (<75 lat) z depresją. Działanie leku nie jest udokumentowane u pacjentów ≥75 lat. Z tego względu agomelatyny nie należy stosować u pacjentów z tej grupy wiekowej (patrz punkty 4.4 i 5.1). Nie wymaga się dostosowania dawki w zależności od wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenie czynności nerek
U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek nie obserwowano istotnej zmiany parametrów farmakokinetycznych agomelatyny. Jednak dostępne są tylko ograniczone kliniczne dane dotyczące stosowania agomelatyny u chorujących na depresję pacjentów z ciężkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek i z dużymi epizodami depresyjnymi. Z tego względu należy zachować ostrożność przepisując agomelatynę tym pacjentom.

Zaburzenie czynności wątroby
Agomelatyna jest przeciwwskazana u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież
Dzieci od urodzenia do wieku < 7 lat
Stosowanie agomelatyny u dzieci od urodzenia do wieku < 7 lat w leczeniu dużych epizodów depresyjnych nie jest właściwe. Brak dostępnych danych.

Dzieci i młodzież w wieku od 7 do 17 lat
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności agomelatyny u dzieci i młodzieży w wieku od 7 do 17 lat w leczeniu dużych epizodów depresyjnych. Obecnie dostępne dane opisano w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne.
Tabletki powlekane produktu Valdoxan mogą być przyjmowane z pokarmem lub bez pokarmu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Zaburzenie czynności wątroby (tj. marskość lub czynna choroba wątroby) lub aktywność aminotransferaz w surowicy 3-krotnie przewyższająca górny zakres normy (patrz punkty 4.2 i 4.4).
Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP1A2 (np. fluwoksamina, cyprofloksacyna) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Monitorowanie czynności wątroby

U pacjentów leczonych agomelatyną, po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby, w tym niewydolność wątroby (wyjątkowo zgłoszono kilka przypadków zakończonych zgonem lub wymagających przeszczepienia wątroby u pacjentów z czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych powyżej 10- krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu, zapalenie wątroby i żółtaczkę (patrz punkt 4.8). Większość tych przypadków wystąpiła w pierwszych miesiącach leczenia. Uszkodzenie wątroby następuje głównie na poziomie hepatocytów, przy czym aktywności aminotransferaz w surowicy zwykle powracają do poziomów prawidłowych po przerwaniu stosowania agomelatyny.

Przed rozpoczęciem leczenia należy zachować ostrożność, a przez cały okres terapii dokładnie monitorować wszystkich pacjentów, zwłaszcza jeśli występują czynniki ryzyka uszkodzenia wątroby lub są jednocześnie stosowane produkty lecznicze związane z ryzykiem uszkodzenia wątroby.

Przed rozpoczęciem leczenia
U pacjentów z czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby, np.:
- z otyłością, nadwagą, niealkoholową chorobą stłuszczeniową wątroby, cukrzycą,
- z zaburzeniem spowodowanym spożywaniem alkoholu i (lub) spożywających znaczne ilości alkoholu

oraz jednocześnie leczonych produktami leczniczymi, których stosowanie niesie ryzyko uszkodzenia wątroby, leczenie produktem Valdoxan można zalecać tylko po ostrożnym rozważeniu korzyści i ryzyka.
U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić badania czynności wątroby, a leczenia nie należy rozpoczynać u pacjentów z wartościami AlAT i (lub) AspAT >3-krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu (patrz punkt 4.3).
Należy zachować ostrożność, podając produkt Valdoxan pacjentom, u których przed leczeniem aktywność aminotransferaz była zwiększona (>wartości górnej granicy prawidłowego zakresu i ≤3-krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu).

- *Jak często badać czynność wątroby*

- przed rozpoczęciem leczenia
- następnie:
  - po około 3 tygodniach,
  - po około 6 tygodniach (koniec ostrej fazy),
  - po około 12 i 24 tygodniach (koniec fazy podtrzymującej)
  - oraz później, kiedy jest to klinicznie wskazane.
- Zwiększając dawkowanie należy znowu przeprowadzić badania czynności wątroby z tą samą częstością, jak podczas rozpoczynania leczenia.

U każdego pacjenta, u którego wystąpi zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, należy w ciągu 48 godzin powtórzyć badania czynności wątroby.

W czasie leczenia
Leczenie produktem Valdoxan należy natychmiast przerwać, jeśli:
- u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe potencjalnego uszkodzenia wątroby (takie jak ciemno zabarwiony mocz, jasny kał, zażółcenie skóry lub oczu, ból w prawej górnej części brzucha, wystąpienie utrzymującego się i niewyjaśnionego zmęczenia).
- aktywność aminotransferaz w surowicy 3-krotnie przewyższa górny zakres normy.

Po przerwaniu leczenia produktem Valdoxan należy powtarzać badania czynności wątroby, dopóki aktywność aminotransferaz w surowicy nie powróci do normy.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się produktu Valdoxan w leczeniu depresji u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności agomelatyny. W badaniach klinicznych dzieci i młodzieży leczonych innymi lekami przeciwdepresyjnymi częściej obserwowano zachowania związane z samobójstwem (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (głównie agresja, sprzeciw i gniew) niż u pacjentów otrzymujących placebo.
W przypadku agomelatyny zgłaszane przypadki samobójstwa były zbyt nieliczne, aby można było dokonać znaczącego porównania agomelatyny z placebo. Zbiorcze dane z badań klinicznych z agomelatyną w dawce 25 mg wykazały, że zdarzenia samobójcze występowały z większą częstością u młodzieży (3,1%) w porównaniu do dorosłych (1,2%), patrz punkt Samobójstwo/myśli samobójcze poniżej oraz punkt 4.8.
Na podstawie zbiorczych danych z badań klinicznych działania niepożądane dotyczące wątroby częściej zgłaszano u młodzieży (6,3%) w porównaniu do dorosłych (1,7%).
Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania są ograniczone. Obejmują one długoterminowe doświadczenie w zakresie wzrostu, dojrzewania płciowego (patrz punkt 5.1) i funkcji poznawczych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie udokumentowano działania u pacjentów ≥75 lat, z tego względu agomelatyna nie powinna być stosowana przez pacjentów z tej grupy wiekowej (patrz także punkty 4.2 i 5.1).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem

Produkt Valdoxan nie powinien być stosowany w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, ponieważ nie ustalono u nich bezpieczeństwa i skuteczności tego produktu.

Choroba afektywna dwubiegunowa/mania/hipomania

Produkt Valdoxan powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, manią lub hipomanią w wywiadzie, a leczenie należy przerwać, jeżeli u pacjenta wystąpią objawy manii (patrz punkt 4.8).

Samobójstwo/myśli samobójcze

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej remisji. Poprawa może nie wystąpić w ciągu pierwszych tygodni leczenia a nawet dłużej, dlatego pacjentów należy ściśle obserwować, aż do uzyskania znaczącej poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnych etapach powrotu do zdrowia.
Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i powinni być uważnie obserwowani podczas leczenia.
Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych, dotyczących leków przeciwdepresyjnych stosowanych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała u pacjentów w wieku poniżej 25 lat zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych.
W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianach dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy wysokiego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy powiadomić o konieczności obserwowania jakiegokolwiek klinicznego pogorszenia stanu, zachowań

lub myśli samobójczych i niezwykłych zmian w zachowaniu oraz natychmiastowego zwrócenia się o poradę lekarską, jeśli te objawy wystąpią.

Jednoczesne leczenie inhibitorami CYP1A2 (patrz punkty 4.3 i 4.5)

Należy zachować ostrożność, stosując produkt Valdoxan z umiarkowanymi inhibitorami CYP1A2 (np. propranololem, enoksacyną), ponieważ może to powodować zwiększoną ekspozycję na agomelatynę.

Nietolerancja laktozy

Valdoxan zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni stosować tego leku.

Zawartość sodu

Valdoxan zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletce, co oznacza, że jest w zasadzie „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwe interakcje wpływające na agomelatynę

Agomelatyna jest metabolizowana głównie przez cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) (90%) i przez CYP2C9/19 (10%). Produkty lecznicze, które oddziałują na te izoenzymy, mogą zmniejszać lub zwiększać biodostępność agomelatyny.
Fluwoksamina, silny inhibitor CYP1A2 i umiarkowany inhibitor CYP2C9, znacząco hamuje metabolizm agomelatyny, powodując 60-krotne (zakres 12-412 razy) zwiększenie ekspozycji na agomelatynę.
Dlatego jednoczesne stosowanie produktu Valdoxan z silnymi inhibitorami CYP1A2 (np. fluwoksamina i cyprofloksacyna) jest przeciwwskazane.
Jednoczesne stosowanie agomelatyny z estrogenami (umiarkowane inhibitory CYP1A2) powoduje kilkakrotne zwiększenie ekspozycji na agomelatynę. Choć nie otrzymano specyficznych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa od 800 pacjentek stosujących leczenie skojarzone z estrogenami, należy zachować ostrożność przepisując agomelatynę z innymi umiarkowanymi inhibitorami CYP1A2 (np. propranololem, enoksacyną) do czasu uzyskania większego doświadczenia (patrz punkt 4.4).
Ryfampicyna – środek indukujący wszystkie trzy cytochromy biorące udział w metabolizmie agomelatyny, może zmniejszać jej biodostępność.
Palenie tytoniu indukuje CYP1A2, co, jak wykazano, zmniejsza biodostępność agomelatyny, zwłaszcza u osób palących duże ilości papierosów (≥15 papierosów/dobę) (patrz punkt 5.2).

Możliwy wpływ agomelatyny na inne produkty lecznicze

In vivo agomelatyna nie pobudza izoenzymów CYP450. Agomelatyna nie hamuje CYP1A2 *in vivo* ani innego izoenzymu CYP450 *in vitro*. Z tego względu agomelatyna nie powinna zmieniać ekspozycji na produkty lecznicze metabolizowane przez CYP450.

Inne produkty lecznicze

W I fazie badań klinicznych nie znaleziono dowodów na występowanie interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych z produktami leczniczymi, które mogłyby być w populacji docelowej przepisywane jednocześnie z produktem Valdoxan: pochodnymi benzodiazepiny, litem, paroksetyną, flukonazolem i teofiliną.

Alkohol

Skojarzenie agomelatyny z alkoholem nie jest wskazane.

Terapia elektrowstrząsami (TE)

Brak doświadczenia dotyczącego jednoczesnego stosowania agomelatyny i TE. Badania na zwierzętach nie wykazały właściwości prodrgawkowych (patrz punkt 5.3). Dlatego konsekwencje kliniczne leczenia za pomocą TE przeprowadzanego jednocześnie z terapią agomelatyną są uważane za mało prawdopodobne.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieje ograniczona ich liczba (dotyczących mniej niż 300 ciąż) odnośnie stosowania agomelatyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni ani pośredni szkodliwy wpływ na ciążę, rozwój zarodka i płodu, poród czy na rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Ze względów bezpieczeństwa zaleca się unikać stosowania produktu Valdoxan podczas ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy agomelatyna lub jej metabolity są wydzielane do kobiecego mleka. Dostępne dane farmakodynamiczne i toksykologiczne pochodzące od zwierząt wykazały wydzielanie agomelatyny i jej metabolitów do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków lub niemowląt. Należy zdecydować, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać terapię lub nie zastosować produktu Valdoxan, biorąc pod uwagę korzyść z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyść z leczenia dla kobiety.

Płodność

Badania dotyczące rozmnażania u szczurów i królików nie wykazały wpływu agomelatyny na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Agomelatyna ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Biorąc pod uwagę zawroty głowy i senność, jako częste działania niepożądane, należy ostrzec pacjentów przed możliwością ograniczenia ich zdolności do prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane zazwyczaj były łagodne lub umiarkowane i występowały w pierwszych dwóch tygodniach leczenia.
Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy, nudności i zawroty głowy.
Zazwyczaj były to przemijające działania niepożądane i na ogół nie prowadziły do przerwania leczenia.

Działania niepożądane wymienione w tabeli

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo u dorosłych oraz kontrolowanych substancją czynną u dorosłych. Działania niepożądane wymieniono poniżej zgodnie z następującą konwencją: bardzo częste (≥1/10); częste (≥1/100 do <1/10); niezbyt częste (≥1/1 000 do <1/100); rzadkie (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadkie (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych). Częstości występowania nie były korygowane względem placebo.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Preferowane określenie
Zaburzenia psychiczne	Często	Lęk
		Nietypowe sny*
	Niezbyt często	Myśli lub zachowania samobójcze (patrz punkt 4.4)
		Pobudzenie oraz powiązane objawy* (takie jak drażliwość i niepokój)
		Agresja*
		Koszmary senne*
		Mania/hipomania* Objawy te mogą być także spowodowane przez chorobę podstawową (patrz punkt 4.4).
		Stan splątania*
	Rzadko	Omamy*
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy
		Senność
		Bezsenność
	Niezbyt często	Migrena
		Parestezje
		Zespół niespokojnych nóg*
	Rzadko	Akatyzja*
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szum uszny*
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności
		Biegunka
		Zaparcie
		Ból brzucha
		Wymioty*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększone wartości AlAT i (lub) AspAT [w badaniach klinicznych, zwiększenie >3-krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu dla AlAT i (lub) AspAT stwierdzono u 1,2% pacjentów stosujących agomelatynę w dawce 25 mg na dobę oraz u 2,6% pacjentów stosujących dawkę 50 mg na dobę wobec 0,5% po placebo].
	Niezbyt często	Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy* (GGT) (>3-krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu)
	Rzadko	Zapalenie wątroby

		Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej* (>3-krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu)
		Niewydolność wątroby*(1)
		Żółtaczka*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wzmożone pocenie
		Egzema
		Świąd*
		Pokrzywka*
	Rzadko	Wysypka rumieniowata
		Obrzęk twarzy i obrzęk naczynioruchowy*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból pleców
	Niezbyt często	Ból mięśni*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	Zatrzymanie moczu*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie masy ciała*
	Niezbyt często	Zmniejszenie masy ciała*

* Częstość działań niepożądanych określona w badaniach klinicznych na podstawie spontanicznych raportów.
(1) Wyjątkowo zgłoszono kilka przypadków zakończonych zgonem lub wymagających przeszczepienia wątroby dotyczących pacjentów z czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby.

Dzieci i młodzież

Łącznie 80 dzieci w wieku od 7 do mniej niż 12 lat i 319 nastolatków w wieku od 12 do 17 lat z dużymi epizodami depresyjnymi o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego leczono agomelatyną w podwójnie zaślepionym, aktywnym (fluoksetyna) badaniu kontrolowanym placebo.
Ogólnie, profil bezpieczeństwa agomelatyny w dawce 25 mg u młodzieży w badaniu głównym (część kontrolowana prowadzona metodą podwójnie ślepej próby) był podobny do profilu obserwowanego u dorosłych, z wyjątkiem nudności, które występowały częściej u młodzieży (13,3%) niż u dorosłych (6,3%).
Zbiorcze dane z badań klinicznych z agomelatyną wykazały, że zdarzenia niepożądane i poważne zdarzenia niepożądane (z wszystkich przyczyn) zgłaszano z większą częstością u młodzieży niż u dorosłych (67,2% w porównaniu z 60,4% pacjentów, którzy zgłosili co najmniej jedno zdarzenie niepożądane i 10,4% w porównaniu z 3,5% pacjentów, którzy zgłosili co najmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane).
Działania niepożądane dotyczące wątroby zgłoszono u 6,3% młodzieży w porównaniu do dorosłych (1,7%). Zdarzenia samobójcze (np. zachowania samobójcze, myśli samobójcze, próby samobójcze i samookaleczenia) występowały z większą częstością u młodzieży (3,1%, 10 zdarzeń zgłoszonych u 6 pacjentów) w porównaniu do dorosłych (1,2%, 66 zdarzeń zgłoszonych u 65 pacjentów) (patrz punkt 4.4.).
Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania agomelatyny w dawce 25 mg u młodzieży są ograniczone. Obejmują one długoterminowe doświadczenie w zakresie wzrostu, dojrzewania płciowego (patrz punkt 5.1) i funkcji poznawczych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Doświadczenie związane z przedawkowaniem agomelatyny jest ograniczone. Po przedawkowaniu agomelatyny zgłaszano objawy: ból nadbrzusza, senność, zmęczenie, pobudzenie, lęk, napięcie, zawroty głowy, sinicę lub złe samopoczucie.
Jedna osoba, która przyjęła 2450 mg agomelatyny, wyzdrowiała samoistnie, nie wystąpiły u niej nieprawidłowości sercowo-naczyniowe ani biologiczne.

Leczenie

Nie jest znane swoiste antidotum na agomelatynę. Postępowanie w przedawkowaniu powinno polegać na leczeniu objawów klinicznych i rutynowej kontroli. Zaleca się kontrolne badania lekarskie w specjalistycznym ośrodku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: psychoanaleptyki, inne leki przeciwdepresyjne, kod ATC: N06AX22.

Mechanizm działania

Agomelatyna jest agonistą melatonergicznym (receptorów MT_1 i MT_2) i antagonistą receptorów 5-HT_{2C}. Badania wykazują, że agomelatyna nie ma wpływu na wychwyt monoamin i nie ma powinowactwa do receptorów α- i β-adrenergicznych, histaminergicznych, cholinergicznych, dopaminergicznych i benzodiazepinowych.
Agomelatyna przywraca rytm okołodobowy w modelach zwierzęcych zakłóconego rytmu okołodobowego.
Agomelatyna zwiększa uwalnianie noradrenaliny i dopaminy, szczególnie w korze czołowej i nie ma wpływu na zewnątrzkomórkowe stężenia serotoniny.

Działanie farmakodynamiczne

Wykazano wpływ agomelatyny podobny do działania przeciwdepresyjnego w zwierzęcych modelach depresji (wyuczony test bezradności, test rozpaczy, przewlekły umiarkowany stres), jak również w modelach desynchronizacji rytmu okołodobowego i w modelach związanych ze stresem i lękiem.
U ludzi agomelatyna wykazuje właściwości pozytywnego przesunięcia faz, wywołuje przyspieszoną fazę snu, spadek temperatury ciała oraz rozpoczęcie działania melatoniny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u dorosłych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania agomelatyny w dużych epizodach depresyjnych badano w programie klinicznym, w którym uczestniczyło 7 900 pacjentów leczonych agomelatyną. Przeprowadzono dziesięć kontrolowanych placebo badań w celu sprawdzenia krótkoterminowej skuteczności agomelatyny w dużym zaburzeniu depresyjnym u dorosłych, z ustaloną i (lub) zwiększaną dawką. Pod koniec leczenia (po ponad 6 lub 8 tygodniach) wykazano znaczącą skuteczność agomelatyny w dawce 25-50 mg w 6 z dziesięciu krótkoterminowych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach. Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana punktacji w skali HAM-D-17 w stosunku do wartości wyjściowych. W dwóch badaniach,

których czułość potwierdzono za pomocą paroksetyny lub fluoksetyny, będących aktywnymi kontrolami, nie udało się wykazać różnic między stosowaniem agomelatyny a placebo. Agomelatyny nie porównywano bezpośrednio z paroksetyną czy fluoksetyną, ponieważ te substancje porównawcze zostały dodane w celu zapewnienia czułości badań. W dwóch innych badaniach nie można było wyciągnąć jakichkolwiek wniosków, ponieważ nie udało się wykazać różnic między paroksetyną lub fluoksetyną, będących aktywnymi kontrolami, a placebo. Jednakże, w tych badaniach nie było dozwolone zwiększanie dawki początkowej ani agomelatyny, ani paroksetyny czy fluoksetyny, nawet gdy odpowiedź na leczenie nie była odpowiednia.
Skuteczność obserwowano także u pacjentów z cięższą depresją (wyjściowa ocena w skali HAM-D ≥25) we wszystkich pozytywnych badaniach kontrolowanych placebo.
Wskaźniki odpowiedzi były statystycznie istotnie większe w przypadku agomelatyny w porównaniu do placebo.
Większą skuteczność (2 badania) lub nie mniejszą skuteczność (4 badania) wykazano w sześciu z siedmiu badań w zróżnicowanych populacjach dorosłych pacjentów z depresją, w porównaniu z lekami z grup selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRI) i inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. SNRI) (sertralina, escytalopram, fluoksetyna, wenlafaksyna lub duloksetyna). Działanie przeciwdepresyjne oceniano za pomocą punktacji skali HAM-D-17 jako pierwszorzędowy lub drugorzędowy punkt końcowy.
Utrzymywanie się skuteczności przeciwdepresyjnej wykazano w badaniu zapobiegania nawrotom. Pacjenci odpowiadający na leczenie przez 8/10 tygodni agomelatyną w dawce 25-50 mg raz na dobę, podanym zgodnie z metodą otwartej próby, zostali przydzieleni losowo na dalsze 6 miesięcy do grupy otrzymującej agomelatynę w dawce 25-50 mg raz na dobę albo do grupy otrzymującej placebo. Wykazano statystycznie istotną (p = 0,0001) przewagę agomelatyny w dawce 25-50 mg raz na dobę nad placebo odnośnie pierwotnego punktu końcowego, zapobiegania nawrotom depresji, mierzonego jako czas do wystąpienia nawrotu. Częstość nawrotów podczas podwójnie zaślepionego 6-miesięcznego okresu obserwacji wynosiła 22% i 47%, odpowiednio dla agomelatyny oraz placebo.

Agomelatyna nie zmienia czuwania w ciągu dnia ani pamięci u zdrowych ochotników. U pacjentów z depresją leczenie agomelatyną w dawce 25 mg wydłużało sen wolnofalowy, nie modyfikując czasu trwania fazy REM (Rapid Eye Movement) ani nie opóźniając jej wystąpienia.
Agomelatyna w dawce 25 mg wywoływała także przyspieszenie czasu zapadania w sen oraz czasu do zmniejszenia częstości akcji serca. W ocenie pacjentów od pierwszego tygodnia leczenia znacznie poprawił się czas zasypiania i jakość snu, bez zaburzenia sprawności w ciągu dnia.

W specyficznym badaniu porównawczym dotyczącym zaburzeń funkcji seksualnych u zdrowiejących pacjentów z depresją zauważono u stosujących agomelatynę liczbową tendencję (statystycznie nieistotną) do mniej licznych zaburzeń funkcji seksualnych niż u leczonych wenlafaksyną, w skali Sex Effects Scale (SEXFX), dotyczących osiągania podniecenia lub orgazmu. Zebrana analiza badań wykorzystująca Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) wykazała, że stosowaniu agomelatyny nie towarzyszyły zaburzenia funkcji seksualnych. U zdrowych ochotników agomelatyna zachowywała funkcje seksualne w porównaniu z paroksetyną.

W badaniach klinicznych agomelatyna wykazywała neutralny wpływ na częstość akcji serca i ciśnienie krwi.

W badaniu zaprojektowanym w celu oceny objawów odstawiennych za pomocą listy kontrolnej Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS) u zdrowiejących pacjentów z depresją, nagłe zaprzestanie leczenia agomelatyną nie indukowało zespołu odstawiennego.
Agomelatyna nie ma potencjału uzależniającego, jak wykazano w badaniach u zdrowych ochotników za pomocą specyficznej wizualnej skali analogowej lub 49 punktowej listy kontrolnej Addiction Research Center Inventory (ARCI).
W trwającym 8 tygodni badaniu kontrolowanym placebo, z zastosowaniem agomelatyny w dawce 25-50 mg/dobę u pacjentów w podeszłym wieku z depresją (≥65 lat, N=222, w tym 151 osób przyjmujących agomelatynę) wykazano statystycznie istotną różnicę 2,67 punktów w skali HAM-D, będącej pierwotnym punktem końcowym. Analiza odsetka osób reagujących na leczenie wykazała

przewagę agomelatyny. U pacjentów w bardzo podeszłym wieku nie obserwowano poprawy (≥75 lat, N=69, w tym 48 osób przyjmujących agomelatynę). Tolerancja agomelatyny u pacjentów w podeszłym wieku była porównywalna do obserwowanej u młodszych osób dorosłych.

Przeprowadzono specyficznie kontrolowane, trwające 3 tygodnie badanie u pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi, których leczenie za pomocą paroksetyny (lek z grupy SSRI) lub wenlafaksyny (lek z grupy SNRI) było niewystarczające. Zmianie dotychczas stosowanego leku przeciwdepresyjnego na agomelatynę towarzyszyły objawy odstawienia, zarówno po nagłym przerwaniu terapii lekiem z grupy SSRI lub SNRI, jak i podczas stopniowego zmniejszania dawki. Te objawy odstawienia mogą być mylone z brakiem wczesnych korzyści ze stosowania agomelatyny.

Odsetek pacjentów, u których wystąpił przynajmniej jeden objaw odstawienia tydzień po zaprzestaniu leczenia lekiem z grupy SSRI/SNRI, był mniejszy w grupie o długim okresie zmniejszania dawkowania (stopniowe zaprzestawanie terapii lekiem z grupy SSRI/SNRI przez 2 tygodnie) niż w grupie o krótkim okresie zmniejszania dawkowania (stopniowe zaprzestawanie terapii lekiem z grupy SSRI/SNRI przez 1 tydzień) oraz w grupie, u której dokonano nagłej substytucji (nagłe przerwanie stosowania leku) i wynosił, odpowiednio: 56,1%, 62,6% i 79,8%.

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dwóch dawek (10 mg i 25 mg) agomelatyny w leczeniu dużych epizodów depresyjnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, jeśli depresja nie ustępuje wyłącznie po terapii psychologicznej, oceniano w 12-tygodniowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu z grupami równoległymi (patrz punkt 4.2). Fluoksetynę (w dawce 10 mg/dobę, z możliwością dostosowania dawki do 20 mg/dobę) dodano, aby zapewnić czułość badania.

Pacjenci (N=400; w tym 80 dzieci w wieku od 7 do mniej niż 12 lat oraz 320 nastolatków w wieku od 12 do 17 lat) z depresją o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, według klasyfikacji DSM IV, zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej agomelatynę w dawce 10 mg (N=102, w tym 81 nastolatków), agomelatynę w dawce 25 mg (N=95, w tym 76 nastolatków), placebo (N=103, w tym 82 nastolatków) i fluoksetynę (N=100, w tym 81 nastolatków).
Przed włączeniem do badania pacjenci mieli nie reagować na terapię psychospołeczną. W okresie podwójnie ślepej próby poradnictwo psychospołeczne odbywało się raz w miesiącu (tydzień 4., 8. i 12.).

Pierwszorzędowym punktem końcowym była skorygowana różnica odnośnie wartości wyjściowych w stosunku do 12. tygodnia w surowej całkowitej punktacji, w zrewidowanej skali oceny depresji u dzieci (*Children's Depression Rating Scale Revised* - CDRS-R), z zastosowaniem 3-czynnikowej analizy ANCOVA. Surowy wynik ≥ 45 był warunkiem wstępnym włączenia pacjenta. Test CDRS-R przeprowadzono podczas wizyty selekcyjnej, w chwili włączenia pacjenta (tydzień 0), a następnie podczas każdej wizyty (tj. w okresie podwójnie ślepej próby: tydzień 1., tydzień 2., tydzień 4., tydzień 8. i tydzień 12.).
Głównymi drugorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były: skala ogólnego wrażenia klinicznego (*Clinical Global Impression) – Severity of Illness* (CGI-S) i skala *Improvement* (CGI-I) oraz całkowity wynik w skali oceny depresji u młodzieży [*Adolescent Depression Rating Scale* (ADRS)].

Większość pacjentów w całej populacji stanowiły kobiety (62,5%), a mediana wieku wynosiła 14,0 lat (zakres: 7, 17). Większość pacjentów miała pierwszy epizod depresji (71,5%). Według kryteriów DSM-IV-TR epizod uznano za umiarkowany u 61,8%, a ciężki (bez cech psychotycznych) u 38,3%. Średni czas trwania bieżącego epizodu wyniósł 143,4 ± 153,2 dnia, mediana wynosiła 96,0 dni (zakres od 29 do 1463 dni).
Jeśli chodzi o choroby współistniejące, około 6% pacjentów w całej populacji miało zespół lęku uogólnionego, 7% – fobię społeczną, a 2% – lęk separacyjny.

Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego – wynik surowy w skali CDRS-R wyrażony jako zmiana od wartości wyjściowej do ostatniej wartości po wartości wyjściowej, dla całej populacji wykazały dla agomelatyny w dawce 25 mg, w porównaniu z placebo, różnicę pomiędzy grupami wynoszącą 4,22; 95% CI [0,63; 7,82].W podgrupie młodzieży szacunkowa różnica między grupami wyniosła 5,22 (95% CI [1,03; 9,40] dla agomelatyny w dawce 25 mg w porównaniu z placebo.
W przypadku drugorzędowych punktów końcowych - skal *Clinical Global Impression – Severity of Illness* (CGI-S) i *Improvement* (CGI-I) nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy żadnym z ramion. Średnia różnica między grupą otrzymującą agomelatynę w dawce 25 mg a grupą otrzymującą placebo pod względem wyniku ADRS wyniosła 4,07, 95% CI [0,68; 7,46].

Po 12-tygodniowym okresie z podwójnie ślepą próbą pacjenci mogli kontynuować leczenie w opcjonalnym, otwartym, 21-miesięcznym okresie przedłużonym, stosując agomelatynę w dawce 10 lub 25 mg. Jednakże okresu tego nie zaprojektowano jako badania dotyczącego zapobiegania nawrotom i wszyscy pacjenci otrzymywali elastyczne dawki agomelatyny. Przydatne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku dłużej niż 12 tygodni są zatem ograniczone.

Stan dojrzałości płciowej oceniano na podstawie skali Tannera. Chociaż dane są ograniczone, nie sugerują wpływu agomelatyny na rozwój oceniany w skali Tannera.

Więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania można znaleźć w punktach 4.4 i 4.8.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w podgrupie dzieci (przedział wiekowy od 7 do 11 lat; łącznie 80 pacjentów) są ograniczone ze względu na bardzo ograniczoną liczbę pacjentów (patrz punkt 4.2). U dzieci zmiana średniego całkowitego wyniku surowego w skali CDRS-R pod koniec fazy krótkoterminowej była mniejsza w wartości bezwzględnej w grupie otrzymującej agomelatynę w dawce 25 mg (-17,1 ± 13,3) niż w grupie otrzymującej placebo (-19,0 ± 18,3).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dostępność biologiczna

Agomelatyna jest szybko i dobrze (≥80%) wchłaniana po podaniu doustnym. Całkowita dostępność biologiczna jest mała (<5% doustnej dawki terapeutycznej), a zmienność międzyosobnicza - znaczna. Dostępność biologiczna jest zwiększona u kobiet w porównaniu do mężczyzn. Dostępność biologiczną zwiększa przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, a zmniejsza palenie tytoniu. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane w ciągu 1 do 2 godzin.

W zakresie dawek terapeutycznych ogólna ekspozycja na agomelatynę zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Po większych dawkach występuje efekt nasycenia pierwszego przejścia.
Spożycie pokarmu (posiłek standardowy lub bogatotłuszczowy) nie zmienia dostępności biologicznej ani szybkości wchłaniania. Zmienność jest zwiększona po posiłku bogatotłuszczowym.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 35 l, a stopień wiązania z białkami osocza 95% niezależnie od stężenia i nie ulega modyfikacji wraz z wiekiem oraz u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, ale wielkość wolnej frakcji jest podwojona u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

Metabolizm

Po podaniu doustnym agomelatyna jest szybko metabolizowana głównie przez wątrobowy izoenzym CYP1A2; izoenzymy CYP2C9 i CYP2C19 biorą także udział w metabolizmie, ale w mniejszym

stopniu. Główne metabolity, hydroksylowane i demetylowe pochodne agomelatyny, są nieaktywne i zostają szybko sprzęgane oraz wydalane w moczu.

Eliminacja

Eliminacja jest szybka, średni okres półtrwania w osoczu wynosi od 1 do 2 godzin, klirens jest duży (około 1 100 ml/min) i głównie metaboliczny.
Wydalanie zachodzi głównie z moczem (80%) i w postaci metabolitów, niezmieniony związek występuje w moczu w ilościach pomijalnych.
Wielokrotne podanie nie zmienia kinetyki.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (n = 8, pojedyncza dawka 25 mg) nie obserwowano istotnej zmiany parametrów farmakokinetycznych, ale należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, ponieważ dostępne są tylko ograniczone kliniczne dane ich dotyczące (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności wątroby

W specyficznym badaniu ekspozycja na agomelatynę w dawce 25 mg u pacjentów z marskością wątroby, z przewlekłym łagodnym (typ A w klasyfikacji Child-Pugh) lub umiarkowanym (typ B w klasyfikacji Child-Pugh) zaburzeniem czynności wątroby, była znacznie zwiększona (odpowiednio 70 i 140 razy) w porównaniu do dobranych grup ochotników (wiek, masa ciała i nawyk palenia tytoniu) bez niewydolności wątroby (patrz punkt 4.2, 4.3 i 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu dotyczącym farmakokinetyki u pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat) wykazano, że po podaniu dawki 25 mg mediana wartości AUC i mediana wartości C_{max} były około 4 razy i 13 razy większe u pacjentów ≥75 lat w porównaniu do pacjentów <75 lat. Całkowita liczba pacjentów otrzymujących dawkę 50 mg była za mała, aby móc wyciągnąć jakieś wnioski. Nie wymaga się dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne agomelatyny badano u 60 dzieci i 166 nastolatków otrzymujących dawki dobowe w zakresie od 1 do 25 mg. Większość danych pochodzi z pomiarów stężenia leku w ślinie, a ekspozycja na agomelatynę w osoczu u dzieci i młodzieży jest w dużym stopniu niescharakteryzowana. Podobnie jak u dorosłych, zmienność międzyosobnicza dotycząca farmakokinetyki agomelatyny jest znaczna. Dostępne dane dotyczące dzieci i młodzieży wskazują, że w znacznym stopniu pokrywają się one z obserwowanym zakresem ekspozycji u dorosłych po podaniu agomelatyny w dawce 25 mg.

Grupy etniczne

Brak danych dotyczących wpływu rasy na farmakokinetykę agomelatyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie sedatywne obserwowano u myszy, szczurów i małp po pojedynczym i wielokrotnym podaniu dużych dawek.
U gryzoni stwierdzono znaczną indukcję CYP2B i umiarkowaną indukcję CYP1A i CYP3A po dawkach powyżej 125 mg/kg mc./dobę, podczas gdy u małp indukcja CYP2B i CYP3A po dawkach

375 mg/kg mc./dobę była niewielka. U gryzoni i małp nie obserwowano hepatotoksyczności w badaniach toksykologicznych z użyciem dawki wielokrotnej.
Agomelatyna przenika przez łożysko i do płodu u ciężarnych szczurów.
Badania rozrodczości u szczurów i królików wykazały brak wpływu agomelatyny na płodność, rozwój zarodkowo-płodowy, a także rozwój przed- i pourodzeniowy.
Seria standardowych prób *in vitro* i *in vivo* dotyczących genotoksyczności wykazała brak potencjału mutagennego lub klastogennego agomelatyny.

W badaniach dotyczących rakotwórczości agomelatyna wywoływała zwiększenie częstości występowania nowotworów wątroby u szczurów i myszy po dawce przynajmniej 110 razy większej od dawki terapeutycznej. Nowotwory wątroby są najprawdopodobniej związane z indukcją enzymów swoistą dla gryzoni. Częstość występowania łagodnych gruczolakowłókniaków gruczołu sutkowego u szczurów była zwiększona w przypadku dużej ekspozycji (ekspozycja 60 razy większa niż dawka terapeutyczna), ale pozostawała w zakresie takim, jak dla kontroli.

Badania bezpieczeństwa farmakologicznego nie wykazały wpływu agomelatyny na prąd hERG (human Ether à-go-go Related Gene), ani na potencjał czynnościowy komórek Purkinjego u psów. Agomelatyna nie wykazała właściwości prodrgawkowych po dawkach do 128 mg/kg mc. podanych dootrzewnowo u myszy i szczurów.

Nie obserwowano wpływu agomelatyny na zachowanie młodych zwierząt, widzenie czy czynności rozrodcze. Obserwowano niewielkie, niezależne od dawki zmniejszenie masy ciała, związane z właściwościami farmakologicznymi oraz pewne mniejsze oddziaływania na układ rozrodczy u samców bez jakiegokolwiek zaburzenia czynności rozrodczych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

- Laktoza jednowodna
- Skrobia kukurydziana
- Powidon (K30)
- Karboksymetyloskrobia sodowa typ A
- Kwas stearynowy
- Magnezu stearynian
- Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka:

- Hypromeloza
- Żelaza tlenek żółty (E172)
- Glicerol
- Makrogol (6000)
- Magnezu stearynian
- Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/PVC pakowane w tekturowe pudełka.
Opakowania kalendarzowe zawierające 14, 28, 56, 84 i 98 tabletek powlekanych.
Opakowania kalendarzowe zawierające po 100 tabletek powlekanych są przeznaczone do użytku szpitalnego.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 lutego 2009 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 grudnia 2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Les Laboratoires Servier Industrie, 905, route de Saran - 45520 Gidy, Francja
Servier (Ireland) Industries Ltd, Gorey Road – Arklow - Co. Wicklow, Irlandia
ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A., ul. Annopol 6B - 03-236 Warszawa, Polska
Laboratorios Servier, S.L., Avda. de los Madroños, 33 -28043 Madryt, Hiszpania

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports,* PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Valdoxan 25 mg tabletki powlekane
agomelatyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 25 mg agomelatyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
Dodatkowe informacje - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane
98 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[EU/1/08/499/002] 14 tabletek powlekanych
[EU/1/08/499/003] 28 tabletek powlekanych
[EU/1/08/499/005] 56 tabletek powlekanych
[EU/1/08/499/006] 84 tabletki powlekane
[EU/1/08/499/007] 98 tabletek powlekanych
[EU/1/08/499/008] 100 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Valdoxan 25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN

NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Valdoxan 25 mg tabletki
agomelatyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Les Laboratoires Servier

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Pn.
Wt.
Śr.
Czw.
Pt.
Sob.
Ndz.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Valdoxan 25 mg, tabletki powlekane
agomelatyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Valdoxan i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Valdoxan
3. Jak przyjmować lek Valdoxan
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Valdoxan
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Valdoxan i w jakim celu się go stosuje

Valdoxan zawiera aktywny składnik agomelatynę. Należy do grupy produktów nazywanych lekami przeciwdepresyjnymi. Lek Valdoxan został przepisany w celu leczenia depresji.
Valdoxan jest stosowany u dorosłych.

Depresja jest przewlekłym zaburzeniem nastroju, które wpływa na codzienne życie. Objawy depresji są odmienne u różnych osób, ale często obejmują głęboki smutek, poczucie braku wartości, utratę zainteresowania ulubionymi czynnościami, zaburzenia snu, uczucie spowolnienia, niepokoju, zmiany masy ciała.
Spodziewane korzyści ze stosowania leku Valdoxan to zmniejszenie nasilenia i stopniowe ustępowanie objawów związanych z depresją.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Valdoxan

Kiedy nie stosować leku Valdoxan:
- jeśli pacjent ma uczulenie na agomelatynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- **jeśli wątroba pacjenta nie pracuje prawidłowo (zaburzenie czynności wątroby);**
- jeśli pacjent przyjmuje fluwoksaminę (inny lek stosowany w leczeniu depresji) lub cyprofloksacynę (antybiotyk).

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Stosowanie leku Valdoxan u pacjenta może być nieodpowiednie z kilku przyczyn:
- jeśli pacjent zażywa leki o znanym działaniu na wątrobę. Należy poradzić się lekarza, których leków to dotyczy;
- jeśli pacjent jest otyły lub ma nadwagę, powinien poradzić się lekarza;
- jeśli pacjent ma cukrzycę, powinien poradzić się lekarza;

- jeśli przed leczeniem pacjent ma zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych, lekarz zadecyduje, czy lek Valdoxan jest dla niego odpowiedni;
- jeśli pacjent ma chorobę afektywną dwubiegunową, wystąpiły lub rozwijają się objawy manii (nadmierne pobudzenie i rozemocjonowanie), należy porozmawiać z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania tego leku lub przed jego kontynuowaniem (patrz także punkt 4 *„Możliwe działania niepożądane”*);
- jeśli pacjent cierpi na otępienie, lekarz indywidualnie oceni, czy lek Valdoxan jest dla pacjenta odpowiedni.

Podczas leczenia lekiem Valdoxan:

Co należy zrobić, aby uniknąć potencjalnych poważnych zaburzeń czynności wątroby
- **Przed rozpoczęciem leczenia** lekarz powinien sprawdzić, czy wątroba pacjenta prawidłowo pracuje. U niektórych pacjentów, podczas leczenia lekiem Valdoxan, może zwiększyć się aktywność enzymów wątrobowych we krwi. Z tego względu należy przeprowadzić badania z następującą częstością:

	przed rozpoczęciem leczenia lub zwiększeniem dawki	po około 3 tygodniach	po około 6 tygodniach	po około 12 tygodniach	po około 24 tygodniach
Badania krwi	✓	✓	✓	✓	✓

Na podstawie tych badań lekarz zadecyduje, czy pacjent powinien otrzymać lek lub kontynuować stosowanie leku Valdoxan (patrz także *„Jak przyjmować lek Valdoxan”* w punkcie 3).

Należy zachować czujność odnośnie objawów sugerujących nieprawidłową pracę wątroby
- **Jeśli pacjent zaobserwuje** którykolwiek z objawów zaburzenia czynności wątroby: **nietypowo ciemny mocz, jasno zabarwiony kał, zażółcenie skóry lub oczu, ból w prawej górnej części brzucha, nietypowe zmęczenie (zwłaszcza związane z innymi objawami wymienionymi powyżej), należy niezwłocznie zwrócić się po poradę do lekarza, który może zalecić przerwanie przyjmowania leku Valdoxan.**

Działanie leku Valdoxan nie jest udokumentowane u pacjentów w wieku 75 lat i starszych. Z tego względu Valdoxan nie powinien być stosowany u tych pacjentów.

Myśli o samobójstwie i nasilenie depresji
Jeśli pacjent ma depresję, może czasami mieć myśli o samookaleczeniu lub o samobójstwie. Mogą się one nasilić na początku stosowania leków przeciwdepresyjnych, ponieważ wszystkie te leki zaczynają działać dopiero po pewnym czasie, zwykle po około dwóch tygodniach, a czasem później.

Jest bardziej prawdopodobne, że pacjent ma takie myśli:
- jeśli wcześniej miał myśli o samobójstwie lub samookaleczeniu;
- jeśli pacjent jest młodym dorosłym. Dane z badań klinicznych wykazały zwiększone ryzyko zachowań samobójczych u młodych dorosłych (w wieku poniżej 25 lat) z zaburzeniami psychicznymi, którzy byli leczeni lekiem przeciwdepresyjnym.

Jeśli pacjent ma myśli o samookaleczeniu lub o samobójstwie, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać do szpitala.

Może być pomocne powiedzenie krewnemu lub przyjacielowi, że pacjent cierpi na depresję i poproszenie ich o przeczytanie tej ulotki. Pacjent może ich poprosić o informowanie go, gdy zauważą, że depresja się nasiliła lub jeśli martwią ich zmiany w zachowaniu pacjenta.

Dzieci i młodzież
Ze względu na brak informacji nie zaleca się stosowania leku Valdoxan u dzieci w wieku poniżej 7 lat. Brak dostępnych danych. Nie należy stosować leku Valdoxan u dzieci i młodzieży w wieku od 7 do 17 lat, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwo stosowania ani skuteczności.

Valdoxan a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Pacjent nie powinien przyjmować produktu Valdoxan razem z niektórymi lekami (patrz także *„Kiedy nie stosować leku Valdoxan”* w punkcie 2): fluwoksamina (inny lek stosowany w leczeniu depresji), cyprofloksacyna (antybiotyk) mogą zmieniać ilość agomelatyny we krwi.
Należy pamiętać, by powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje jeden z następujących leków: propranolol (beta-adrenolityk stosowany w leczeniu nadciśnienia), enoksacynę (antybiotyk).

Należy pamiętać, by powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent pali więcej niż 15 papierosów dziennie.

Stosowanie leku Valdoxan z alkoholem
Nie zaleca się picia alkoholu podczas leczenia lekiem Valdoxan.

Ciąża i karmienie piersią
W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Karmienie piersią należy przerwać, gdy przyjmuje się lek Valdoxan.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
U pacjenta mogą wystąpić zawroty głowy lub senność, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn. Przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdu lub do obsługiwania maszyn należy upewnić się, że reakcje są prawidłowe.

Lek Valdoxan zawiera laktozę
Jeżeli pacjent był poinformowany przez lekarza, że występuje u niego nietolerancja niektórych cukrów, powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku Valdoxan.

Lek Valdoxan zawiera sód
Lek Valdoxan zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletce, co znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Valdoxan

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecaną dawką leku Valdoxan jest jedna tabletka (25 mg) wieczorem przed snem. W niektórych przypadkach lekarz może przepisać większą dawkę (50 mg), to jest dwie tabletki przyjmowane jednocześnie, przed snem.

Sposób podawania
Lek Valdoxan jest przeznaczony do stosowania doustnego. Należy połknąć tabletkę, popijając wodą. Lek Valdoxan może być przyjmowany z pokarmem lub bez pokarmu.

Czas trwania leczenia

Lek Valdoxan zaczyna działać na objawy depresji u większości pacjentów z depresją w ciągu dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia. Depresję należy leczyć wystarczająco długo, przynajmniej przez 6 miesięcy, aby upewnić się, że objawy ustąpiły.
Lekarz może zalecić kontynuowanie stosowania leku Valdoxan, nawet gdy pacjent czuje się lepiej, aby zapobiec nawrotowi depresji.

Jeśli pacjent ma problemy z nerkami, lekarz dokona indywidualnej oceny, czy zażywanie leku Valdoxan jest dla pacjenta bezpieczne.

Kontrolowanie czynności wątroby (patrz także punkt 2)
Aby sprawdzić, czy wątroba pacjenta prawidłowo pracuje, lekarz zaleci wykonanie badań laboratoryjnych przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co pewien czas podczas terapii, zwykle po 3 tygodniach, 6 tygodniach, 12 tygodniach i 24 tygodniach.
Jeśli lekarz zdecyduje o zwiększeniu dawki do 50 mg, należy wykonać badania laboratoryjne wprowadzając tę dawkę, a następnie okresowo podczas leczenia, zwykle po 3 tygodniach, 6 tygodniach, 12 tygodniach i 24 tygodniach. Jeśli lekarz uzna to za konieczne, zaleci też późniejsze badania.
Nie wolno stosować leku Valdoxan, jeśli wątroba pacjenta nie pracuje prawidłowo.

Jak zmienić leczenie z leku przeciwdepresyjnego z grupy SSRI/SNRI na Valdoxan?
Jeśli lekarz zmieni terapię przeciwdepresyjną z leku z grupy SSRI (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* – Selektywne Inhibitory Wychwytu Zwrotnego Serotoniny) lub SNRI (ang. *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors* – Inhibitory Wychwytu Zwrotnego Serotoniny i Noradrenaliny) na Valdoxan, doradzi pacjentowi, jak należy przerwać stosowanie poprzedniego leku, gdy rozpocznie się przyjmowanie leku Valdoxan.
Przez kilka tygodni u pacjenta mogą występować objawy odstawienia związane z zaprzestaniem stosowania poprzedniego leku, nawet gdy dokonuje się tego stopniowo zmniejszając jego dawkę. Objawy odstawienia to: zawroty głowy, uczucie zdrętwienia, zaburzenia snu, pobudzenie lub lęk, bóle głowy, nudności, wymioty i drżenie. Objawy te są zwykle łagodne lub umiarkowane i przemijają samoistnie w ciągu kilku dni.
Jeśli podczas zmniejszania dawki poprzednio stosowanego leku rozpoczyna się przyjmowanie leku Valdoxan, nie należy mylić możliwych objawów odstawienia z brakiem wczesnego działania leku Valdoxan.
Podczas rozpoczynania terapii lekiem Valdoxan, pacjent powinien omówić z lekarzem najlepszy sposób przerwania stosowania poprzedniego leku przeciwdepresyjnego.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Valdoxan
Jeśli pacjent zażył większą ilość leku Valdoxan niż powinien lub jeśli na przykład dziecko przypadkowo przyjęło lek, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
Doświadczenie dotyczące przedawkowania leku Valdoxan jest ograniczone. Do zgłaszanych objawów należy ból w górnej części żołądka, senność, zmęczenie, pobudzenie, lęk, napięcie, zawroty głowy, sinica lub złe samopoczucie.

Pominięcie przyjęcia leku Valdoxan
Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy zażyć następną dawkę o zwykłej porze.
Kalendarz nadrukowany na blistrze zawierającym tabletki pomoże zapamiętać, kiedy ostatnio pacjent przyjął tabletkę leku Valdoxan.

Przerwanie przyjmowania leku Valdoxan
Nie należy przerywać stosowania leku bez zalecenia lekarza, nawet w przypadku poprawy samopoczucia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Większość działań niepożądanych jest łagodna lub umiarkowana. Działania niepożądane występują zwykle w ciągu dwóch pierwszych tygodni leczenia i są zazwyczaj przemijające.

Działania niepożądane to:
- bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów): ból głowy.
- częste działania niepożądane (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 pacjentów): zawroty głowy, senność, trudności w zasypianiu (bezsenność), nudności, biegunka, zaparcie, ból brzucha, ból pleców, zmęczenie, lęk, nietypowe sny, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi, wymioty, zwiększenie masy ciała.
- niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 100 pacjentów): migrena, uczucie kłucia i mrowienia w palcach rąk i nóg (parestezje), zamazane widzenie, zespół niespokojnych nóg (zaburzenie, które charakteryzuje się niekontrolowanym przymusem poruszania nogami), dzwonienie w uszach, nadmierne pocenie, wyprysk, swędzenie, pokrzywka, pobudzenie, drażliwość, niepokój, agresywne zachowanie, koszmary senne, mania lub hipomania (patrz także „Ostrzeżenia i środki ostrożności" w punkcie 2), myśli samobójcze lub zachowania samobójcze, splątanie (dezorientacja), zmniejszenie masy ciała, ból mięśni.
- rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 1 000 pacjentów): poważne wykwity skórne (wysypka o charakterze rumienia), obrzęk twarzy (opuchlizna) i obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, języka i (lub) gardła, co może powodować trudności z oddychaniem lub połykaniem), zapalenie wątroby, zażółcenie skóry lub białkówek oczu (żółtaczka), niewydolność wątroby*, omamy, niezdolność do pozostawania w bezruchu (z powodu fizycznego i psychicznego niepokoju), niezdolność do całkowitego opróżnienia pęcherza moczowego.

* Zgłoszono kilka przypadków zakończonych przeszczepieniem wątroby lub zgonem.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Valdoxan

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania tego leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Valdoxan
- Substancją czynną leku jest agomelatyna. Każda tabletka powlekana zawiera 25 mg agomelatyny.
- Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, powidon (K30), karboksymetyloskrobia sodowa typ A, kwas stearynowy, magnezu stearynian, krzemionka koloidalna bezwodna; hypromeloza, glicerol, makrogol (6000), żelaza tlenek żółty (E172) i tytanu dwutlenek (E171).

Jak wygląda lek Valdoxan i co zawiera opakowanie
Tabletki powlekane (tabletki) 25 mg leku Valdoxan są kształtu owalnego, pomarańczowożółte.
Tabletki powlekane 25 mg leku Valdoxan są dostępne w opakowaniach (blistrach) kalendarzowych.
Opakowania zawierają 14, 28, 56, 84 lub 98 tabletek. Opakowania zawierające po 100 tabletek powlekanych są także przeznaczone do użytku szpitalnego.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francja

Wytwórca
Les Laboratoires Servier Industrie
905, route de Saran
45520 Gidy
Francja

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

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

Laboratorios Servier, S.L.
Avda. de los Madroños, 33
28043 Madryt
Hiszpania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

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

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

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

Eesti
Servier Laboratories OÜ
Tel:+ 372 664 5040

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

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

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

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

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

Ísland
Servier Laboratories
c/o Icepharma hf
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

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

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

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

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

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

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

România
Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: https://www.ema.europa.eu