

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Valdoxan 25 mg филмирани таблетки

2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg агомелатин (agomelatine).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 61,8 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Оранжево-жълта, продълговата, 9,5mm дълга, 5,1mm широка филмирана таблетка.

4 КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Valdoxan е показан за лечение на големи депресивни епизоди при възрастни .

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната дневна доза е една таблетка от 25 mg приета перорално вечер преди лягане. След двуседмично лечение, ако няма клинично подобрение, дозата може да бъде увеличена до 50 mg веднъж дневно, т.е. две таблетки от 25 mg приети заедно вечер преди лягане.

Решението за повишаване на дозата трябва да се прецени спрямо по-високия риск от увеличение на трансaminaзите. Всяко повишаване на дозата на 50 mg трябва да се прави въз основа на преценка на съотношението полза/риск за отделния пациент и при стриктно проследяване на чернодробните функционални показатели.

Изследвания на чернодробната функция се препоръчват при всички пациенти преди започване на лечението. Не трябва да се започва лечение, ако нивото на серумните трансaminaзи надвишава 3 пъти горната граница на нормата (вж. точки 4.3 и 4.4).

По време на лечението трансaminaзите трябва да се проследяват периодично, например след около три седмици, шест седмици (в края на острата фаза), след около дванайсет и двайсет и четири седмици (в края на поддържащата фаза) и след това, когато е клинично показано (вж. също точка 4.4). Лечението трябва да се спре, ако нивото на серумните трансaminaзи надвишава 3 пъти горната граница на нормата (вж. точки 4.3 и 4.4).

При увеличаване на дозата, отново трябва да се изследват функционалните чернодробни показатели със същата периодичност като при започване на лечението.

Продължителност на лечението

Пациенти с депресия трябва да бъдат лекувани достатъчен период от време, поне 6 месеца, за да е сигурно, че те нямат симптоми.

Преминаване от лечение със SSRI/SNRI антидепресанти към агомелатин

Пациентите може да усетят симптоми на отнемане след прекратяване на приема на SSRI/SNRI антидепресанти. За да се избегне това, трябва да се направи справка в кратката характеристика

на съответния SSRI/SNRI как да се прекъсне лечението. Прилагането на агомелатин може да започне веднага като постепенно се намалява дозата на SSRI/SNRI (вж. точка 5.1).

Прекъсване на лечението

Не се налага постепенно намаляване на дозата за спиране на лечението.

Специални популации

Старческа възраст

Ефикасността и безопасността на агомелатин (25 до 50 mg/ден) са установени при пациенти в старческа възраст с депресия (< 75 години). Документирана е липса на ефект при пациенти ≥ 75 години. Затова агомелатин не трябва да се използва от пациенти в тази възрастова група (вж. точки 4.4 и 5.1). Не е необходимо коригиране на дозата във връзка с възрастта (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане не са наблюдавани съответни изменения на фармакокинетичните параметри на агомелатин. Все пак данните за употребата на агомелатин при депресивни пациенти с тежко или умерено бъбречно увреждане и голямо депресивно разстройство са ограничени. По тази причина агомелатин трябва да се предписва с повишено внимание при такива пациенти.

Чернодробно увреждане

Агомелатин е противопоказан при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Деца от раждането до < 7 годишна възраст

Няма съответна употреба на агомелатин при деца на възраст от раждането до < 7 години за лечение на големи депресивни епизоди. Липсват данни.

Деца и юноши от 7 до 17 годишна възраст

Безопасността и ефикасността на агомелатин при деца и юноши на възраст от 7 до 17 години за лечение на големи депресивни епизоди все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2, но не могат да се направят препоръки за дозировката.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Филмираните таблетките Valdoxan могат да бъдат приемани със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Чернодробно увреждане (т.е. цироза или активно чернодробно заболяване) или трансаминази над 3 пъти горната граница на нормата (вж. точки 4.2 и 4.4).

Съпътстваща употреба на мощни CYP1A2 инхибитори (напр. флувоксамин, ципрофлоксацин) (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Мониторинг на чернодробната функция

Случаи на чернодробно увреждане, включително чернодробна недостатъчност (съобщени са няколко случая с летален изход или чернодробна трансплантация при пациенти с чернодробни рискови фактори), повишаване на чернодробните ензими повече от 10 пъти горната граница на нормата, хепатит и жълтеница са съобщени при пациенти, лекувани с агомелатин в периода след пускане на пазара (вж. точка 4.8). Повечето от тях се появяват през първите месеци от

лечението. Чернодробното увреждане е предимно от хепатоцелуларен тип с повишени серумни трансминази, които се възстановяват до нормалните нива след спиране на агомелатин.

Необходимо е повишено внимание преди започване на лечението и провеждане на стриктно наблюдение в периода на лечението при всички пациенти, особено при тези с рискови фактори за чернодробно увреждане или приемащи съпътстващи лекарствени продукти, свързани с риск от чернодробно увреждане.

Преди започване на лечението

Лечение с Valdoxan трябва да се предпише само след внимателна преценка на ползата и риска при пациенти с рискови фактори за чернодробно увреждане, например:

- затлъстяване/наднормено тегло/неалкохолна хепатостеатоза, диабет,
- нарушение след злоупотреба с алкохол и/или значителен прием на алкохол

или съпътстваща употреба на лекарствени продукти, свързани с риск от чернодробно увреждане.

При всички пациенти, преди започване на лечението, трябва да се направят изследвания на чернодробната функция и не трябва да се започва лечение при пациенти с изходни стойности на ALT и/или АСТ > 3 пъти горната граница на нормата (вж. точка 4.3).

Необходимо е повишено внимание, когато Valdoxan се прилага на пациенти с повишени трансминази преди започване на лечението (> горната граница на нормата и ≤ 3 пъти горната граница на нормата).

• Честота на изследванията на чернодробната функция

- преди започване на лечението

- и след това:

- след около 3 седмици,
- след около 6 седмици (край на острата фаза),
- след около 12 и 24 седмици (край на поддържащата фаза)
- и след това, когато е клинично показано.

- При повишаване на дозата на агомелатин, трябва да се направят изследвания на чернодробната функция със същата честота като при започване на лечение.

При всеки пациент, който развие повишени серумни трансминази, изследването на чернодробната функция трябва да се повтори в срок до 48 часа.

В периода на лечение

Терапията с Valdoxan трябва незабавно да се прекрати, ако:

- пациентът развие симптоми или признаци на потенциално чернодробно увреждане (например тъмна урина, светли изпражнения, пожълтяване на кожата/очите, болки в дясната горна част на корема, продължаваща новопоявила се и необяснима с други причини умора).
- повишението на серумните трансминази надхвърля три пъти горната граница на нормата.

След прекратяване на терапията с Valdoxan, изследванията на чернодробната функция трябва да се повтарят, докато не настъпи нормализиране на серумните трансминази.

Педиатрична популация

Valdoxan не се препоръчва за лечение на депресия при пациенти на възраст под 18 години, тъй като безопасността и ефикасността на агомелатин не са установени. Суицидно поведение (опит за самоубийство и суицидни мисли) и враждебност (предимно агресия, противопоставяне и гняв) са наблюдавани по-често в клинични проучвания сред деца и юноши, лекувани с други антидепресанти в сравнение с тези, лекувани с плацебо.

Съобщените суицидни събития при агомелатин са твърде малко, за да може да се направи значимо сравнение между агомелатин и плацебо. Сборните данни от клиничните изпитвания с агомелатин 25 mg показват, че суицидни събития се появяват по-често при юноши (3,1%)

отколкото при възрастни пациенти (1,2%), вижте раздел „Самоубийство/суицидни мисли“ по-долу и точка 4.8.

В сборните данни от клинични изпитвания чернодробни нежелани събития са съобщавани често при юноши (6,3%) отколкото при възрастни пациенти (1,7%).

Дългосрочните данни за безопасност са ограничени. Те включват дългосрочен опит по отношение на растежа, пубертетното развитие (вж.точка 5.1) и когнитивната функция.

Старческа възраст

Документирана е липса на ефект на агомелатин при пациенти ≥ 75 години, поради което агомелатин не трябва да се прилага при пациенти в тази възрастова група (вж. също точки 4.2 и 5.1).

Употреба при хора в старческа възраст с деменция

Valdoxan не трябва да се употребява за лечение на големи депресивни епизоди при пациенти в старческа възраст с деменция, тъй като безопасността и ефикасността на Valdoxan при такива пациенти не са установени.

Биполярно разстройство/мания/хипомания

Valdoxan трябва да бъде използван с повишено внимание при пациенти с анамнеза за биполярно разстройство, мания или хипомания и приемът му трябва да се преустанови, ако пациентът развие симптоми на мания (вж.точка 4.8).

Самоубийство/суицидни мисли

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Този риск съществува до достигане на значима ремисия. Тъй като подобрение може да не настъпи през първите няколко седмици или повече от началото на лечението, пациентите трябва да бъдат под строго наблюдение до появата му. Клиничният опит сочи, че рискът от самоубийство може да нарасне през ранните етапи на възстановителния период.

Известно е, че пациенти с анамнеза за събития, свързани със самоубийство, или показващи в значителна степен суицидни идеи, преди започване на лечението, са изложени на по-висок риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. Мета-анализ на плацебо контролирани клинични изпитвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психични разстройства показва повишен риск от суицидно поведение при пациенти под 25-годишна възраст, лекувани с антидепресанти в сравнение с плацебо.

Лекарствената терапия трябва да се съпътства с внимателно наблюдение на пациентите, в частност на тези, които са изложени на висок риск, особено в началните етапи на лечението и след промени в дозите. Пациентите (и полагащите грижи за тях) трябва да бъдат предупредени относно необходимостта от наблюдение на всеки признак на клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, както и да потърсят незабавно консултация с лекар, ако такива симптоми съществуват.

Комбинация с CYP1A2 инхибитори (вж. точки 4.3 и 4.5)

Предписването на Valdoxan с умерени CYP1A2 инхибитори (напр. пропранолол, еноксацин) трябва да става внимателно, тъй като може да предизвика повишена експозиция на агомелатин.

Непоносимост към лактоза

Valdoxan съдържа лактоза. Пациенти с редките наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, общ лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Ниво на натрий

Valdoxan съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23mg) на таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Възможни взаимодействия, засягащи агомелатин

Агомелатин се метаболизира главно от цитохром P450 1A2 (CYP1A2) (90%) и от CYP2C9/19 (10%). Лекарствени продукти, които взаимодействат с тези изоензими може да понижат или повишат бионаличността на агомелатин.

Флувоксамин, мощен CYP1A2 и умерен CYP2C9 инхибитор, подчертано инхибира метаболизма на агомелатин, което води до 60-кратно (12-412) нарастване на експозицията на агомелатин.

Поради това, едновременното приложение на Valdoxan с мощни CYP1A2 инхибитори (флувоксамин и ципрофлоксацин) е противопоказано.

Комбинирането на агомелатин с естрогени (умерени CYP1A2 инхибитори) има като последица неколкократно увеличена експозиция на агомелатин. Докато няма специфичен признак за безопасност при 800-те пациенти, лекувани в комбинация с естрогени, предписването на агомелатин с други умерени CYP1A2 инхибитори (напр. пропранолол, еноксацин) трябва да става внимателно докато се натрупа повече опит (вж. т. 4.4).

Рифампицинът, който е индуктор и на трите вида цитохроми, участващи в метаболизма на агомелатин, може да понижи бионаличността на агомелатин.

Тютюнопушенето индуцира CYP1A2 и е доказано, че намалява бионаличността на агомелатин, особено при хора, които пушат много (≥ 15 цигари/ден) (вж. точка 5.2).

Потенциал на агомелатин за повлияване на други лекарствени продукти

In vivo агомелатин не индуцира CYP 450 изоензимите. Агомелатин не инхибира нито CYP1A2 *in vivo*, нито другите CYP 450 *in vitro*. По тази причина не се очаква агомелатин да промени експозицията на лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP 450.

Други лекарствени продукти

Не са установени данни за фармакокинетично или фармакодинамично взаимодействие с лекарствени продукти, които биха могли да бъдат предписвани съпътстващо с Valdoxan на целевата популация, във фаза I клинични изпитвания: бензодиазепини, литиеви препарати, пароксетин, флуконазол и теофилин.

Алкохол

Комбинацията на агомелатин с алкохол не се препоръчва.

Електроконвулсивна терапия (ЕКТ)

Липсва опит за едновременна употреба на агомелатин и ЕКТ. Проучвания при животни не са показали проконвулсивни свойства (вж. точка 5.3). Поради това се счита, че клинични последици от ЕКТ, проведена съпътстващо с агомелатин, са малко вероятни.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на агомелатин при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти свързани с бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка, за предпочитане е да се избягва употребата на Valdoxan по време на бременност.

Кърмене

Не се знае, дали агомелатин/метаболитите се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на агомелатин/метаболитите в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или

да се преустанови/не се приложи терапията с Valdoxan, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Проучвания върху репродуктивността при плъхове и зайци не са показали въздействие на агомелатин върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Агомелатин повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Имайки предвид, че виене на свят и сънливост са чести нежелани реакции, пациентите трябва да бъдат предупредени относно способността им за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

Обикновено нежеланите реакции са леки или умерени и настъпват през първите две седмици от лечението. Най-честите нежелани лекарствени реакции са главоболие, гадене и виене на свят. Тези нежелани реакции обикновено са преходни и по принцип не водят до прекъсване на лечението.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Таблицата по-долу посочва нежеланите реакции, наблюдавани при плацебо-контролирани и активно-контролирани клинични изпитвания при възрастни.

Нежеланите реакции са изброени по-долу въз основа на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Дадените честоти не са коригирани спрямо плацебо.

Системо-органен клас	Честота	Предпочитан термин
Психични нарушения	Чести	Тревожност
		Ярки сънища*
	Нечести	Суицидни мисли или поведение (вж. точка 4.4).
		Възбуда и свързаните с нея симптоми* (като раздразнителност и неспокойствие)
		Агресия*
		Кошмари*
	Мания/хипомания*. Тези симптоми може да се дължат също така на основното заболяване (вж. точка 4.4).	
Състояние на обърканост*		
Редки	Халюцинации*	
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Замаяност
		Сънливост
		Безсъние
	Нечести	Мигрена
		Парестезии
Синдром на неспокойните крака*		
Редки	Акатизия*	
Нарушения на очите	Нечести	Замъглено зрение
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Тинитус*
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гадене
		Диария
		Запек
		Коремна болка
		Повръщане*
Хепато-билиарни нарушения	Чести	Повишени ALT и/или AST (при клинични проучвания, повишаване >3 пъти горната граница на нормата за ALT и/или AST са наблюдавани при 1,2% от пациентите на агомелатин 25 mg дневно и при 2,6% на агомелатин 50 mg дневно в сравнение с 0,5% на плацебо).
	Нечести	Повишена гама-глутамилтрансфераза* (GGT) (>3 пъти горната граница на нормата)
	Редки	Хепатит

		Повишена алкална фосфатаза* (>3 пъти горната граница на нормата)
		Чернодробна недостатъчност*(1)
		Жълтеница*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Хиперхидроза
		Екзема
		Пруритус*
		Уртикария*
	Редки	Еритематозен обрив
		Оток на лицето и ангиоедем *
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Болка в гърба
	Нечести	Миалгия*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Редки	Задържане на урина*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора
Изследвания	Чести	Повишаване на телесното тегло*,
	Нечести	Понижаване на телесното тегло*

*Честота на нежелани реакции, изчислена от спонтанни съобщения при клиничните изпитвания.

(1) Съобщени са няколко случая, изключително рядко с летален изход или чернодробна трансплантация при пациенти с чернодробни рискови фактори.

Педиатрична популация

Общо 80 деца на възраст от 7 до под 12 години и 319 юноши на възраст от 12 до 17 години с умерено до тежко голямо депресивно разстройство са лекувани с агомелатин в двойно-сляпо, контролирано с активно вещество (флуоксетин) и плацебо-контролирано проучване.

Като цяло, профилът на безопасност на агомелатин 25 mg при юноши в основното проучване (двойно-сляпата контролирана част) е подобен на този, наблюдаван при възрастни, с изключение на гаденето, което се появява с по-висока честота при юноши (13,3%), отколкото при възрастни (6,3%).

Сборните данни от клинични изпитвания с агомелатин показват, че нежеланите събития и сериозните нежелани събития (при всички с причинно-следствена връзка) са съобщени с по-висока честота при юноши отколкото при възрастни пациенти (67,2% спрямо 60,4% от пациентите, които са съобщавали поне едно нежелано събитие и 10,4% спрямо 3,5% от пациентите, които са съобщавали поне едно сериозно нежелано събитие).

Чернодробни нежелани събития са съобщавани при 6,3% от юношите в сравнение с възрастните (1,7%). Суицидни събития (например суицидно поведение, суицидни мисли, опит за самоубийство и самонараняване) са настъпили с по-висока честота при юноши (3,1%, 10 събития, съобщени при 6 пациенти) в сравнение с възрастни (1,2%, 66 събития, съобщени при 65 пациенти) (вж.точка 4.4).

Дългосрочните данни за безопасност на агомелатин 25 mg при юноши са ограничени. Това включва дългосрочен опит по отношение на растежа, пубертетното развитие (вж.точка 5.1) и когнитивната функция.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптоми

Опитът с агомелатин при предозиране е ограничен. Опитът с агомелатин при предозиране показва, че са съобщавани болка в епигастриума, сънливост, умора, агитация, безпокойство, напрежение, замаяност, цианоза или общо неразположение.

Едно лице, приело доза от 2,450 mg агомелатин, се е възстановило спонтанно без сърдечно-съдови и биологични аномалии.

Лечение

Не са известни специфични антидоти на агомелатин. Овладяването на предозирането трябва да включва лечение на клиничната симптоматика и рутинно наблюдение. Препоръчва се медицинско проследяване в специализирани условия.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психоаналептици, други антидепресанти, АТС код: N06AX22

Механизъм на действие

Агомелатин е мелатонергичен агонист (MT₁ и MT₂ рецептори) и 5-HT_{2C} антагонист. Проучванията за свързване показват, че агомелатин няма ефект върху захващането на моноамини и никакъв афинитет към α , β адренергични, хистаминергични, холинергични, допаминергични и бензодиазепинови рецептори.

Агомелатин ресинхронизира циркадните ритми при модели на животни с нарушени циркадни ритми. Агомелатин увеличава специфично освобождаването на норадреналин и допамин във фронталния кортекс и не оказва никакво влияние върху екстрацелуларните нива на серотонин.

Фармакодинамични ефекти

Агомелатин е показал антидепресант-подобен ефект при модели на животни с депресия (тест за заучена безпомощност, тест за безнадеждност, лек хроничен стрес), както и при модели на десинхронизация на циркадния ритъм и при модели, свързани със стрес и тревожност. При хора агомелатин има свойството да променя фазите в положителна посока; той индуцира постепенното настъпване на съня, намаляване на телесната температура и начално отделяне на мелатонин.

Клинична ефикасност и безопасност при възрастни

Ефикасността и безопасността на агомелатин при големи депресивни епизоди са проучени в клинична програма включваща 7 900 пациенти, лекувани с агомелатин. Проведени са десет плацебо контролирани изпитвания за изследване на краткосрочната ефикасност на агомелатин при голямо депресивно разстройство при възрастни, с фиксирана доза и/или с повишаване на дозата. В края на лечението (от 6 до 8 седмици) статистически значима ефикасност на агомелатин 25-50 mg е демонстрирана в 6 от десетте краткосрочни двойнослепи плацебоконтролирани проучвания. Първичната крайна точка е промяната в HAMD-17 скората от изходно ниво. Агомелатин не е успява да се диференцира от плацебо в две проучвания, в които активната контрола пароксетин или флуоксетин са показали чувствителност на метода. Агомелатин не е сравняван директно с пароксетин и флуоксетин, тъй като те са добавени, за да се гарантира, чувствителността на методиката на опитите. В две други проучвания не е било възможно да се направят изводи, тъй като резултатите с активните

контроли пароксетин или флуоксетин не се различават от тези с плацебо. Въпреки това, в тези проучвания не се е допускало повишаване на началната доза на агомелатин, пароксетин или флуоксетин, дори ако отговорът не е адекватен.

Наблюдавана е ефикасност и при пациенти с по-тежка депресия (изходен HAM-D ≥ 25) във всички плацебоконтролирани проучвания с положителни резултати.

Честотата на отговор е статистически значимо по-висока при агомелатин, в сравнение с плацебо.

Превъзходството (2 проучвания) или не по-малка ефикасност (4 проучвания) е доказана в шест от седем проучвания за ефикасност в хетерогенни популации на възрастни пациенти с депресия, в сравнение с SSRI / SNRI (сертралин, есциталопрам, флуоксетин, венлафаксин или дулоксетин). Антидепресивният ефект е оценяван по HAM-D-17 скората като първична или вторична крайна точка.

Поддържането на антидепресивната ефикасност е демонстрирано в проучване за предотвратяване на рецидив. Пациентите с терапевтичен отговор при 8/10-седмично лечение в острата фаза с агомелатин 25-50 mg веднъж дневно по протокол на открит опит са рандомизирани да получават агомелатин 25-50 mg веднъж дневно или плацебо за още 6 месеца. Агомелатин 25-50 mg веднъж дневно показва статистически значимо превъзходство над плацебо ($p=0,0001$) по отношение на измерителя на първичния резултат, предотвратяване на депресивния релапс измерен по времето до релапса. Честотата на релапс по време на 6-месечния двойнослеп период на проследяване е 22% и 47% съответно за агомелатин и плацебо.

Агомелатин не нарушава бдителността през деня и паметта при здрави доброволци. При депресивни пациенти лечението с агомелатин 25 mg увеличава бавновълновия сън, без да променя количеството на REM (Rapid Eye Movement) съня или латентността на REM. Също така агомелатин 25 mg ускорява настъпването на съня, както и на състоянието с минимална сърдечна честота. Още от първата седмица на лечението заспиването и качеството на съня се подобряват значимо без нарушения на координацията през деня, по преценка на самите пациенти.

В специфично сравнително проучване за сексуална дисфункция при пациенти с рецидивирание на депресията се установява цифрова тенденция (без статистическа значимост) към по-рядка сексуална дисфункция при лечение с агомелатин, по критериите на SEXFX (Sex Effects Scale, скала на сексуалните ефекти) отнасящи се до настъпването на сексуалното желание или качеството на оргазма, отколкото при лечение с венлафаксин. Сумарният анализ на проучвания използващи ASEX (Arizona Sexual Experience Scale, Аризонска скала на сексуалните преживявания) е показал, че агомелатин не е свързан със сексуална дисфункция. При здрави доброволци агомелатин е запазил сексуалната функция в сравнение с пароксетин.

Агомелатин има неутрално действие върху сърдечната честота и кръвното налягане в клинични проучвания.

В проучване, планирано да оцени симптомите на отнемане с проверовъчен списък DESS (Discontinuation Emergent Signs and Symptoms, спешни признаци и симптоми на отнемане) при пациенти с ремисия на депресията, агомелатин не е предизвикал синдром на отнемане след рязко прекъсване на лечението.

Агомелатин не носи риск от злоупотреби, както установяват проучвания при здрави доброволци със специфична аналогова скала или с проверовъчен списък 49 на Изследователския център по наркомании (ARCI, Addiction Research Center Inventory). Плацебо-контролирано 8-седмично проучване на агомелатин 25-50 mg/ден при пациенти с депресия в старческа възраст (≥ 65 години, N=222, от които 151 на агомелатин) показва статистически значима разлика от 2,67 точки на общия сбор по HAM-D, първичния резултат. Анализът на честотата на отговорилите е в полза на агомелатин. Не се наблюдава подобрение при пациенти в напреднала старческа възраст (≥ 75 години, N=69, от които 48 на агомелатин). Поносимостта към агомелатин при пациенти в старческа възраст е сравнима с тази, наблюдавана при по-млади пациенти.

Специално контролирано, 3-седмично проучване е проведено при пациенти, страдащи от голямо депресивно разстройство, с недостатъчно подобрене от лечение с пароксетин (SSRI антидепресант) или с венлафаксин (SNRI антидепресант). Когато пациентите са преминали от лечение с тези антидепресанти към агомелатин, са се появили симптоми на отнемане след прекратяване на лечението със SSRI или SNRI, както след рязко прекратяване, така и след постепенно прекратяване на предхождащото лечение. Тези симптоми на отнемане могат да бъдат объркани с липса на ранна полза от агомелатин.

Процентът пациенти с поне един симптом на отнемане една седмица след прекратяване на лечението със SSRI/SNRI е по-нисък в групата с по-дълъг период на намаляване на дозата (постепенно спиране на предходния SSRI/SNRI в продължение на 2 седмици), отколкото при групата с по-кратък период на намаляване на дозата (постепенно спиране на предходния SSRI/SNRI в продължение на 1 седмица) и при групата с рязко заместване (рязко прекратяване): съответно 56,1%, 62,6% и 79,8%.

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на двете дози агомелатин (10 mg и 25 mg) за лечение на умерени до тежки големи депресивни епизоди, ако депресията не се повлиява само от психологическа терапия, са оценени в 12-седмично, рандомизирано, двойно-сляпо и плацебо-контролирано, паралелно групово проучване (вж. точка 4.2). Добавен е флуоксетин (10 mg/ден с потенциална корекция на дозата до 20 mg/ден), за да се гарантира чувствителност на анализа.

Пациенти (N=400; от които 80 деца на възраст от 7 до под 12 години и 320 юноши на възраст от 12 до 17 години) с умерена до тежка депресия според DSM IV са рандомизирани да получават агомелатин 10 mg (N=102, от които 81 са юноши), агомелатин 25 mg (N= 95, от които 76 са юноши), плацебо (N= 103, от които 82 са юноши) и флуоксетин (N= 100, от които 81 са юноши).

Пациентите трябва да не са имали отговор към психосоциална терапия преди включването. По време на двойно-слепия период е провеждано психосоциално консултиране веднъж месечно (на седмица 4, 8 и 12).

Първичната крайна точка е коригираната разлика от изходното ниво до 12-та седмица в необработения общ скор по преработената скала за оценка на депресията при деца – (Children’s Depression Rating Scale – Revised CDRS-R), използвайки 3-посочен ANCOVA. Необходимо условие за включване е необработен скор ≥ 45 . Оценка по CDRS-R е направена при посещението за подбор, при включването (Седмица 0) и след това при всяко посещение (т.е. в двойно-слепия период: Седмица 1, Седмица 2, Седмица 4, Седмица 8 и Седмица 12).

Основните вторични крайни точки са резултатите за ефикасност по скалите за Глобално клинично впечатление – Тежест на заболяването (Clinical Global Impression – Severity of Illness CGI-S), скалите за Подобрене (Improvement CGI-I), и общият скор по скалата за Оценка на депресията при юноши (Adolescent Depression Rating Scale ADRS).

По-голямата част от пациентите в общата популация са от женски пол (62,5%) с медиана на възрастта 14,0 години (диапазон: 7, 17). Повечето от пациентите са имали първи епизод на депресия (71,5%). Според критериите на DSM-IV-TR епизодът е диагностициран като умерен при 61,8% и тежък (без психотични характеристики) при 38,3%. Средната продължителност на текущия епизод е $143,4 \pm 153,2$ дни с медиана 96,0 дни (диапазон от 29 до 1 463 дни).

По отношение на съпътстващите заболявания, около 6% от пациентите от общата популация са имали генерализирано тревожно разстройство, 7% са имали социално тревожно разстройство и 2% са имали тревожно разстройство при раздяла.

Резултатите за първичната крайна точка по CDRS-R необработен скор, изразен като промяна от изходната до последната след изходното ниво стойност за цялата популация, показват разлика между агомелатин 25 mg в сравнение с плацебо 4,22; 95% CI [0,63; 7,82]. За подгрупата на юношите изчислената разлика между групите е 5,22; (95% CI [1,03; 9,40] за агомелатин 25 mg в сравнение с плацебо.

За вторичните крайни точки по скалите за Глобално клинично впечатление – Тежест на заболяването (Clinical Global Impression – Severity of Illness CGI-S) и Подобрене (CGI-I) не са наблюдавани статистически значими разлики между нито една от групите. Средната разлика между групата на агомелатин 25 mg и плацебо групата по ADRS-скалата е 4,07, 95% CI [0,68; 7,46].

След 12-седмичния двойно-сляп период, пациентите са имали възможността да продължат в незадължителен открит, 21-месечен период на продължение при доза агомелатин 10 или 25 mg. Въпреки това, този период не е посочен като проучване за предотвратяване на рецидив и всички пациенти са получили гъвкави дози агомелатин. Затова данните, които биха могли да се използват по отношение на ефикасността и безопасността след 12 седмици са ограничени.

Статусът по отношение на пубертета е оценен чрез стадиране по Tanner. Въпреки че данните са ограничени, те не предполагат агомелатин да има влияние върху развитието съгласно стадирането по Tanner.

За допълнителна информация относно безопасността, моля, вижте точки 4.4 и 4.8.

Данните относно безопасността и ефикасността са ограничени в подгрупата деца (възрастов диапазон от 7-11 години; при общо 80 пациенти) поради силно ограничения брой пациенти (вж. точка 4.2). При децата промяната в средния общ необработен скор по CDRS-R, в края на краткосрочната фаза, е по-ниска като абсолютна стойност в групата на агомелатин 25 mg (-17,1 ± 13,3), отколкото в плацебо групата (-19,0 ± 18,3).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и бионаличност

След перорално приложение агомелатин показва бърза и добра абсорбция ($\geq 80\%$). Абсолютната бионаличност е ниска ($< 5\%$ при перорална терапевтична доза), а интериндивидуалната вариабилност е значителна. Бионаличността е по-голяма при жени, отколкото при мъже. Бионаличността се увеличава при приемане на перорални контрацептивни средства и намалява при тютюнопушене. Пикова плазмена концентрация се достига след 1 до 2 часа.

В терапевтичния диапазон на дозиране системната експозиция на агомелатин нараства пропорционално на приложената доза. При по-високи дози настъпва насищане на ефекта на първо преминаване.

Приемът на храна (стандартна храна или храна с високо съдържание на мазнини) не променя бионаличността или степента на абсорбция. Вариабилността се увеличава при храна с високо съдържание на мазнини.

Разпределение

Стационарният обем на разпределение е около 35 l, а свързването с плазмените протеини е 95% независимо от концентрацията и не се променя с възрастта и при пациенти с бъбречно увреждане, но свободната фракция се увеличава двойно при пациенти с чернодробно увреждане.

Биотрансформация

След перорално приложение агомелатин се метаболизира бързо главно от чернодробния CYP1A2; CYP2C9 и CYP2C19 изоензимите също участват, но играят малка роля в метаболизма.

Главните метаболити, хидроксилиран и деметилиран агомелатин, не са активни и бързо се конюгираат и елиминират с урината.

Елиминиране

Елиминирането е бързо, средният плазмен полуживот е между 1 и 2 часа, а клирънсът е висок (около 1 100 ml/min) и главно метаболитен.

Екскрецията е главно (80%) в урината и под формата на метаболити, докато екскрецията в урината на непромененото съединение е пренебрежима.

Кинетиката не се променя след многократно прилагане.

Бъбречно увреждане

Не е наблюдавано съизмеримо изменение на фармакокинетичните параметри при пациенти с тежко бъбречно увреждане (n=8, единична доза от 25 mg), но е необходимо повишено внимание при пациенти с тежко или умерено бъбречно увреждане, тъй като при такива пациенти клиничните данни са ограничени. (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

В специфично проучване, включващо пациенти с хронично леко (Child-Pugh тип А) или умерено (Child-Pugh тип В) чернодробно увреждане, експозицията на агомелатин 25 mg е нараснала значително (съответно 70 пъти и 140 пъти) спрямо съответстващи (по възраст, телесно тегло и тютюнопушене) доброволци без чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.2, 4.3 и 4.4)

Старческа възраст

Фармакокинетично проучване при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) показва, че при доза от 25 mg средната AUC и средната C_{max} са приблизително 4 пъти и 13 пъти по-високи за пациенти ≥ 75 години в сравнение с пациенти ≤ 75 години. Общият брой пациенти, получили 50 mg е твърде нисък, за да се направят никакви изводи. Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на агомелатин е проучена при 60 деца и при 166 юноши, приемащи дневни дози в диапазон от 1 до 25 mg. Повечето данни са получени от измерване на концентрацията в слюнката, а плазмената експозиция на агомелатин в педиатричната популация е до голяма степен неохарактеризирана. Както при възрастни, интериндивидуалната вариабилност на фармакокинетиката на агомелатин е значителна. Наличните педиатрични данни предполагат значително припокриване с наблюдавания диапазон на експозиция при възрастни след приложение на доза 25 mg агомелатин.

Етнически групи

Липсват данни за влияние на расата върху фармакокинетиката на агомелатин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

След еднократно и многократно прилагане на високи дози са наблюдавани седативни ефекти при мишки, плъхове и маймуни.

При гризачи е наблюдавана изразена индукция на CYP2B и умерена индукция на CYP1A и CYP3A след прилагане на 125 mg/kg/ден, а при маймуни – слаба индукцията на CYP2B и CYP3A при доза 375 mg/kg/ден. Не е наблюдавана чернодробна токсичност в проучвания за токсичност при многократно прилагане при гризачи и маймуни.

Агомелатин преминава в плацентата и фетусите на бременни плъхове.

Репродуктивни проучвания при плъхове и зайци не са показали ефект на агомелатин върху фертилитета, ембриофеталното развитие и пред- и постнаталното развитие.

Поредица от стандартни *in vitro* и *in vivo* тестове за генотоксичност водят до заключение за липса на мутагенен или кластогенен потенциал на агомелатин.

В проучвания за канцерогенност агомелатин е предизвикал нарастване на честотата на чернодробните тумори при плъхове и мишки при доза поне 110 пъти по-висока от терапевтичната доза. Чернодробните тумори са най-вероятно свързани с ензимна индукция специфична за гризачите. Честотата на доброкачествените фиброаденоми на млечната жлеза

наблюдавани при плъхове се е увеличила при по-високи експозиции (60 пъти по-големи от експозицията при терапевтична доза), но остава в диапазона на контролите.

Фармакологичните изпитвания за безопасност не показват ефект на агомелатин върху hERG (human Ether à-go-go Related Gene) ток или върху акционния потенциал на клетките на Purkinje при кучета. Агомелатин не е проявил проконвулсивни свойства в интраперитонеални (ip) дози до 128 mg/kg при мишки и плъхове.

При млади животни се наблюдава липса на ефект на агомелатин върху поведението, както и върху зрителните и репродуктивните им функции. Има слабо и независимо от дозата, намаляване на телесното тегло, свързано с фармакологичните свойства и някои незначителни ефекти върху мъжкия репродуктивен тракт, без никакво увреждане на репродуктивните функции.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

- Лактоза монохидрат
- Царевично нишесте
- Повидон (К 30)
- Натриев нишестен гликолат (тип А)
- Стеаринова киселина
- Магнезиев стеарат
- Силициев диоксид, колоиден безводен

Филмово покритие:

- Хипромелоза
- Жълт железен оксид (E172)
- Глицерол
- Макрогол (6000)
- Магнезиев стеарат
- Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Aluminium/PVC блистери, опаковани в картонени кутии.

Календарни опаковки, съдържащи 14, 28, 56, 84 и 98 филмирани таблетки.

Календарни опаковки, съдържащи 100 филмирани таблетки за болнична употреба.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Франция

8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване: 19 февруари 2009 г.
Дата на последно подновяване: 12 декември 2018 г.

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ММ/ГГГГ

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EUDR списък), предвиден в чл. 107в, ал.7 от Директива 2001/83/ЕО и всички следващи актуализации са публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи одобрени актуализации на ПУР

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане от Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Valdoxan 25 mg филмирани таблетки
агомелатин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg агомелатин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14	филмирани таблетки
28	филмирани таблетки
56	филмирани таблетки
84	филмирани таблетки
98	филмирани таблетки
100	филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорална употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Valdoxan 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Valdoxan 25 mg таблетки
агомелатин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Valdoxan 25 mg филмирани таблетки агомелатин (agomelatine)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Valdoxan и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Valdoxan
3. Как да приемате Valdoxan
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Valdoxan
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Valdoxan и за какво се използва

Valdoxan съдържа активното вещество агомелатин. То принадлежи към група лекарства, наречени антидепресанти. На Вас Ви е предписан Valdoxan за лечение на Вашата депресия. Valdoxan се използва при възрастни.

Депресията е продължително нарушение на настроението, което пречи на обичайния живот. Симптомите на депресия се различават при всеки отделен човек, но често включват дълбока тъга, чувство за безполезност, загуба на интерес към любими занимания, нарушаване на съня, чувство за забавяне на реакциите, чувство на безпокойство, промени в телесното тегло. Очакваните ползи от Valdoxan са намаляване и постепенно премахване на симптомите, свързани с депресията.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Valdoxan

Не приемайте Valdoxan

- ако сте алергични към агомелатин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6),
- **ако черният Ви дроб не функционира нормално (чернодробно увреждане),**
- ако приемате флувоксамин (друго лекарство за лечение на депресия) или ципрофлоксацин (вид антибиотик).

Предупреждения и предпазни мерки

Би могло да има причини, поради които Valdoxan е неподходящ за Вас:

- Ако приемате лекарства, за които се знае, че засягат черния дроб. Посъветвайте се с Вашия лекар кои са тези лекарства.
- Ако сте прекалено пьлен или с наднормено тегло, попитайте Вашия лекар за съвет.
- Ако сте диабетик, попитайте Вашия лекар за съвет.

- Ако имате повишени стойности на чернодробните ензими преди лечението, Вашият лекар ще реши дали Valdoxan е подходящ за Вас.
- Ако имате биполярно разстройство, имали сте или ако развиете симптоми на мания (период на ненормално висока възбудимост и емоции), говорете с Вашия лекар преди да започнете да приемате или преди да продължите да приемате това лекарство (вижте също „*Възможни нежелани реакции*” в точка 4).
- Ако страдате от деменция, Вашият лекар ще направи индивидуална оценка дали е подходящо да приемате Valdoxan.

По време на Вашето лечение с Valdoxan:

Какво да направите, за да предотвратите потенциални сериозни чернодробни проблеми:

- Вашият лекар трябва да провери дали черният Ви дроб функционира нормално **преди да започне лечението**. При някои пациенти може да се повишат нивата на чернодробните ензими в кръвта по време на лечението с Valdoxan. Затова трябва да се направят изследвания на следните интервали от време:

	преди започване или увеличение на дозата	след около 3 седмици	след около 6 седмици	след около 12 седмици	след около 24 седмици
Изследване на кръвта	✓	✓	✓	✓	✓

Въз основа на оценката на тези тестове Вашият лекар ще реши дали трябва да приемате или дали да продължите да приемате Valdoxan (вижте също „*Как да приемате Valdoxan*“ в точка 3).

Бъдете бдителни за признаци и симптоми, че черният Ви дроб не функционира правилно

- **Ако наблюдавате** някои от тези признаци и симптоми на чернодробни проблеми: **необичайно потъмняване на урината, побеляване на изпражненията, пожълтяване на кожата/очите, болка в дясната горна част на корема, необичайна умора (особено ако е свързана с някои от другите симптоми, посочени по-горе), потърсете спешно съвет от лекар, който може да Ви посъветва да спрете приема на Valdoxan.**

Ефектът на Valdoxan не е документиран при пациенти на 75 години и по-възрастни. Следователно Valdoxan не трябва да се използва при тези пациенти.

Мисли за самоубийство и влошаване на Вашата депресия

Ако сте депресирани, понякога може да имате мисли за самонараняване или самоубийство. Тези мисли може да се засилят, когато за първи път приемате антидепресанти, тъй като при всички тези лекарства е необходимо време, за да започнат да действат - обикновено около две седмици, но понякога и по-дълго.

Вие може да бъдете по-предразположени да мислите по този начин:

- ако и преди сте имали мисли за самоубийство или самонараняване.
- ако сте млад човек. Данни от клинични проучвания показват повишен риск от поведение, свързано със самоубийство при млади хора (под 25 години) с психични заболявания, които са лекувани с антидепресант.

Ако, по което и да е време, у Вас се появят мисли за самонараняване или самоубийство, свържете се с Вашия лекар или незабавно отидете в болница.

Може да прецените, че е полезно да споделите с роднина или близък приятел, че сте депресирани или имате тревожно разстройство и да ги помолите да прочетат тази листовка. Можете да ги

помолите да Ви кажат, ако мислят, че Вашата депресия се влошава или са обезпокоени от промени в поведението Ви.

Деца и юноши

Valdoxan не се препоръчва при деца на възраст под 7 години поради липса на данни. Няма налични данни.

Valdoxan не трябва да се използва при деца и юноши на възраст от 7 до 17 години, тъй като безопасността и ефикасността не са установени.

Други лекарства и Valdoxan

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Не трябва да приемате едновременно Valdoxan с някои други лекарства (вижте „*Не приемайте Valdoxan*” в точка 2); флувоксамин (друго лекарство, което се използва за лечение на депресия); ципрофлоксацин (вид антибиотик), които могат да променят очакваната доза на агомелатин в кръвта Ви .

Не забравяйте да кажете на Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства: пропранолол (бета-блокатор, използван за лечение на хипертония), еноксацин (антибиотик).

Кажете на Вашия лекар, ако пушите повече от 15 цигари на ден.

Valdoxan с алкохол

Не се препоръчва употреба на алкохол по време на лечение с Valdoxan.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Кърмене

Кърменето трябва да бъде преустановено, ако приемате Valdoxan.

Шофиране и работа с машини

Би могло да усетите виене на свят или сънливост, които могат да засегнат способността Ви за шофиране или работа с машини. Уверете се, че реакциите Ви са нормални преди шофиране или работа с машини.

Valdoxan съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, говорете с него преди да приемате това лекарство.

Valdoxan съдържа натрий

Valdoxan съдържа по-малко от 1mmol натрий (23mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Valdoxan

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза Valdoxan е една таблетка (25 mg) вечер преди лягане. В някои случаи Вашият лекар може да предпише по-висока доза (50 mg), т.е. две таблетки, които се приемат заедно вечер преди лягане.

Начин на приложение

Valdoxan се приема през устата. Трябва да преглътнете таблетката с малко вода. Valdoxan може да се приема със или без храна.

Продължителност на лечението

Valdoxan започва да действа върху симптомите на депресия при повечето хора в депресия в рамките на две седмици след започване на лечението.

Депресията Ви трябва да бъде лекувана достатъчно дълго, поне 6 месеца, за да е сигурно, че нямате повече симптоми.

Вашият лекар може да продължи да Ви дава Valdoxan, дори и да се чувствате по-добре, за да Ви предпази от възвръщане на депресията.

Ако имате бъбречни проблеми, Вашият лекар ще направи индивидуална оценка дали за Вас е безопасно да приемате Valdoxan.

Проследяване на чернодробната функция (вижте също точка 2):

Вашият лекар ще Ви направи лабораторни изследвания, за да види дали черният Ви дроб функционира правилно преди започване на лечението и след това периодично по време на лечението обикновено след 3 седмици, 6 седмици, 12 седмици и 24 седмици.

Ако Вашият лекар повиши дозата на 50 mg, лабораторните изследвания трябва да се проведат при започването на тази доза и след това периодично по време на лечението, обичайно след 3 седмици, 6 седмици, 12 седмици и 24 седмици. След това изследвания ще се провеждат, ако лекарят Ви сметне това за необходимо.

Не трябва да употребявате Valdoxan, ако черният Ви дроб не работи нормално.

Как да преминете от антидепресантно лекарство (SSRI/SNRI) към Valdoxan?

Ако Вашият лекар промени предишното Ви антидепресантно лекарство от SSRI или SNRI на Valdoxan, той ще Ви посъветва как да прекратите предишното си лекарство, когато започвате Valdoxan.

В продължение на няколко седмици може да имате симптоми на отнемане, свързани със спирането на предишното антидепресантно лекарство, дори и ако неговата доза се намалява постепенно. Симптомите на отнемане включват: замаяност, скованост, нарушения на съня, възбуда или тревожност, главоболие, гадене, повръщане и треперене. Тези ефекти са обикновено леки до умерени и изчезват спонтанно след няколко дни.

Ако лечението с Valdoxan е започнато докато постепенно се намалява дозата на предшестващото лекарство, възможните симптоми на отнемане не трябва да се объркват с липсата на ранен ефект от Valdoxan.

Трябва да обсъдите с Вашия лекар кой е най-добрият начин да прекратите предишното си антидепресантно лекарство, когато започвате Valdoxan.

Ако сте приели повече от необходимата доза Valdoxan

Ако сте приели по-голяма от необходимата доза Valdoxan или например дете е поело случайно от лекарството, свържете се незабавно с Вашия лекар.

Данните за предозиране с Valdoxan са ограничени, но съобщените симптоми включват болка в горната част на корема, сънливост, умора, възбуда, безпокойство, напрежение, замаяност, цианоза или общо неразположение.

Ако сте пропуснали да приемете Valdoxan

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Просто продължете със следващата доза по обичайното време.

Календарът, отпечатан върху блистера, съдържащ таблетките, трябва да Ви помогне да си спомните кога за последен път сте взели таблетка Valdoxan.

Ако сте спрели приема на Valdoxan

Не спирайте приема на Вашето лекарство, без да се посъветвате с Вашия лекар даже и ако се чувствате по-добре.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Повечето нежелани реакции са леки или умерени. Те обичайно настъпват през първите две седмици на лечението и обикновено са временни.

Тези нежелани реакции включват:

- Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 човека): главоболие
- Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 човека): виене на свят, сънливост (сомнолентност), трудно заспиване (безсъние), позиви за повръщане (гадене), диария, запек, коремна болка, болки в гърба, лесна умора, тревожност, ярки сънища, повишени стойности на чернодробните ензими в кръвта, повръщане, повишаване на телесното тегло.
- Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 човека): мигрена, изтръпване на пръстите на ръцете и краката (парестезии), замъглено зрение, синдром на неспокойните крака (разстройство, което се характеризира с неконтролируемо желание за движение на краката), шум в ушите, прекомерно потене (хиперхидроза), екзема, сърбеж, уртикария (копривна треска), възбуда, раздразнителност, неспокойство, агресивно поведение, кошмари, мания/хипомания (вижте също „Предупреждения и предпазни мерки” в точка 2), самоубийствени мисли или поведение, състояние на обърканост, понижаване на телесното тегло, мускулна болка.
- Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 човека): сериозни кожни обриви (еритематозен обрив), оток на лицето и ангиоедем (подуване на лицето, устните, езика и/или гърлото, което може да причини затруднено дишане или гълтане), хепатит, пожълтяване на кожата или на бялата част на очите (жълтеница), чернодробна недостатъчност*, халюцинации, неспособност да се стои спокойно (дължаща се на физическо или умствено неспокойствие), невъзможност за пълно изпразване на пикочния мехур.

* Съобщени са няколко случая водещи до чернодробна трансплантация или смърт.

Съобщаване на нежелани лекарствени реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Valdoxan

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Valdoxan

- Активната съставка е агомелатин. Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg агомелатин.
- Другите съставки са: лактоза монохидрат, царевично нишесте, повидон, (K30), натриев нишестен гликолат (тип А), стеаринова киселина, магнезиев стеарат, колоиден безводен силициев диоксид, хипромелоза, глицерол, макрогол (6000), жълт железен оксид (E172) и титанов диоксид (E171).

Как изглежда Valdoxan и какво съдържа опаковката

Valdoxan 25 mg филмирани таблетки са продълговати, оранжево-жълти.

Valdoxan 25 mg таблетки се предлагат в календарни блистери. Опаковките съдържат 14, 28, 56, 84 или 98 таблетки. Има и опаковки съдържащи 100 филмирани таблетки предназначени за болнична употреба.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Франция

Производител

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

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

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

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

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

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

Eesti
Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

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

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

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

Hrvatska
Servier Pharma, d. o. o.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

România
Servier Pharma SRL

Tel: +385 (0)1 3016 222

Ireland

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0)1 663 8110

Ísland

Servier Laboratories

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Servier Italia S.p.A.

Tel: +39 06 669081

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22741741

Latvija

SIA Servier Latvia

Tel: +371 67502039

Tel: +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

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <https://www.ema.europa.eu>