

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

VALDOXAN 25 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 25 mg agomelatīna (*agomelatinum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: katra tablete satur 61,84 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete [tablete].

Oranži-dzeltenas, iegarenas, 9,5 mm garas, 5,1 mm platas apvalkotas tabletes ar zilu kompānijas logo uzdruku vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Depresijas epizožu ārstēšanai.

Valdoxan indicēts pieaugušajiem.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir 25 mg vienu reizi dienā, lietojot iekšķīgi pirms naktsmieņa. Pēc 2 nedēļām, ja nav simptomu uzlabošanās, devu var palielināt līdz 50 mg vienu reizi dienā, t.i. divas 25 mg tabletes, lietojot vienā reizē pirms naktsmieņa.

Pieņemot lēmumu par devas palielināšanu, ir jāapsver augstāks transamināžu līmeņa paaugstināšanās risks. Jebkura devas palielināšana līdz 50 mg ir jāveic, izvērtējot katra pacienta ieguvumu / riska attiecību individuāli un veicot stingru aknu funkcionālo testu kontroli.

Aknu funkcionālie testi ir jāveic visiem pacientiem, uzsākot terapiju, un periodiski pēc apmēram trīs nedēļām, sešām nedēļām (akūtā perioda beigās), pēc divpadsmit un divdesmit četrām nedēļām (uzturošā perioda beigās), kā arī tad, ja ir klīniski nepieciešams (skatīt 4.4. apakšpunktu). Palielinot devu, aknu funkcionālie testi ir atkal jāveic tikpat bieži kā ārstēšanas sākumā.

Ārstēšanas ilgums Pacienti ar depresiju jāārstē pietiekami ilgi – vismaz 6 mēnešus līdz depresijas simptomi ir izzuduši.

Terapijas pārtraukšana

Pārtraucot terapiju, deva nav jāsamazina pakāpeniski.

Īpašas pacientu grupas

Vecāki cilvēki

Agomelatīna (25 – 50 mg dienā) efektivitāte un drošība gados vecākiem pacientiem ar depresiju (< 75 gadi) ir pierādīta. Pacientiem vecumā ≥ 75 gadiem efektivitāte nav dokumentēta. Tādēļ agomelatīnu

nedrīkst lietot pacientiem šajā vecuma grupā (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Deva atkarībā no vecuma nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem agomelatīna farmakokinētikas raksturlielumu nozīmīgas izmaiņas netika novērotas. Tomēr par Valdoxan lietošanu depresijas slimniekiem ar smagiem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ir maz klīnisko datu. Tāpēc, parakstot Valdoxan šiem pacientiem, ir jāievēro piesardzība.

Aknu darbības traucējumi

Valdoxan ir kontrindicēts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Valdoxan drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 2 gadiem depresijas epizožu ārstēšanai, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Valdoxan nav piemērots lietošanai bērniem no dzimšanas līdz 2 gadu vecumam depresijas epizožu ārstēšanai.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Valdoxan apvalkotās tabletes var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aknu darbības traucējumi (t.i., ciroze vai aktīva aknu slimība) vai paaugstināts transamināžu līmenis, vairāk kā 3 reizes virs normas augšējās robežvērtības (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Spēcīgu CYP1A2 inhibitoru (piemēram, fluvoksamīna, ciprofloksacīna) vienlaicīga lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aknu darbības uzraudzība

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā pacientiem, kuri lietojuši Valdoxan, novēroti aknu bojājuma gadījumi, arī aknu mazspēja (ir ziņots par dažiem izņēmuma gadījumiem, kad pacientiem ar aknu bojājuma riska faktoriem bijis letāls iznākums vai aknu transplantācija), aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, normas augšējo robežu pārsniedzot 10 reizi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pārsvārā traucējumi radās pirmajos ārstēšanas mēnešos. Aknu bojājuma veids pārsvārā bija hepatocelulārs. Kad šiem pacientiem Valdoxan lietošanu pārtrauca, seruma transamināžu līmenis parasti normalizējās.

Aknu funkcionālie testi jāveic visiem pacientiem, uzsākot terapiju, un periodiski pēc aptuveni trim nedēļām, sešām nedēļām (akūtā perioda beigās), pēc aptuveni divpadsmit un divdesmit četrām nedēļām (balstterapijas beigās), kā arī tad, kad ir klīniski nepieciešams. Palielinot devu, aknu funkcionālie testi ir jāveic atkal tikpat bieži, kā sākot ārstēšanu. Visiem pacientiem, kuriem paaugstinās seruma transamināžu līmenis, aknu funkcionālie testi jāatkārto 48 stundu laikā. Ārstēšana jāpārtrauc, ja seruma transamināžu līmenis ir paaugstinājies vairāk nekā 3 reizes virs normas augšējās robežas, un aknu funkcionālie testi ir jāveic regulāri, līdz seruma transamināžu līmenis normalizējas.

Ja ir iespējama aknu bojājuma simptomi (piemēram, tumšs urīns, gaiši izkārnījumi, dzeltena āda/acis, sāpes vēdera labajā augšējā daļā, pastāvīgs nebijis un neizskaidrojams nespēks), ārstēšana ar Valdoxan nekavējoties jāpārtrauc.

Jāievēro piesardzība, parakstot Valdoxan pacientiem ar paaugstinātu seruma transamināžu līmeni pirms ārstēšanas (virs normas augšējās robežas un ≤ 3 reizes virs normas augšējās robežas).

Jāievēro piesardzība, parakstot Valdoxan pacientiem ar aknu bojājuma riska faktoriem, piemēram, aptaukošanos / lieko svaru / nealkoholisku taukaino hepatozi, cukura diabētu, ievērojama alkohola patēriņa gadījumā vai vienlaikus ārstējoties ar zālēm, kas saistītas ar aknu bojājuma risku.

Lietošana pediātriskā populācijā

Valdoxan nav ieteicams lietot, ārstējot depresiju pacientiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem, jo Valdoxan lietošanas drošība un efektivitāte šai vecuma grupai nav noteikta. Uzvedības pazīmes, kas liecina par tieksmi uz pašnāvību (pašnāvības mēģinājumiem un domām par pašnāvību), kā arī naidīgumu (galvenokārt agresivitāti, opozicionāru uzvedību un dusmām) biežāk novēroja klīniskajos pētījumos ar bērniem un pusaudžiem, kas tika ārstēti ar citiem antidepresantiem, salīdzinot ar tiem, kurus ārstēja, izmantojot placebo (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vecāki cilvēki

Agomelatīna efektivitāte pacientiem no 75 gadu vecuma nav dokumentēta, tādēļ šīs vecuma grupas pacientiem lietot agomelatīnu nav atļauts (skatīt arī 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Lietošana vecākiem cilvēkiem ar demenci

Valdoxan nedrīkst lietot depresijas epizožu ārstēšanai gados vecākiem pacientiem ar demenci, jo Valdoxan lietošanas drošība un efektivitāte šiem pacientiem nav noskaidrota.

Bipolāri traucējumi/mānija/hipomānija

Valdoxan jālieto piesardzīgi pacientiem ar bipolāriem traucējumiem, māniju vai hipomāniju anamnēzē un terapija jāpārtrauc, ja pacientam attīstās mānijas simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pašnāvība/domas par pašnāvību

Depresija ir saistīta ar domām par pašnāvību, paškaitējumu un pašnāvības (pašnāvniecisku notikumu) paaugstinātu risku. Šis risks pastāv, iekams nav sasniegta nozīmīga remisija. Uzlabošanās var neiestāties terapijas dažu pirmo nedēļu vai pat ilgākā laikā, tāpēc pacienti līdz nozīmīgas remisijas sasniegšanai rūpīgi jāuzrauga. Vispārējā klīniskā pieredze liecina, ka agrīnā atveseļošanās posmā pašnāvības risks var palielināties.

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir pašnāvnieciski notikumi vai pirms terapijas sākšanas bijušas izteiktas pašnāvības domas, ir lielāks pašnāvības domu vai pašnāvības mēģinājumu risks, un tāpēc ārstēšanas laikā viņi rūpīgi jāuzrauga. Placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos tika pētīta antidepresantu lietošana psihisku traucējumu ārstēšanai pieaugušiem pacientiem. Šo pētījumu metaanalīze uzrādīja paaugstinātu pašnāvnieciskas uzvedības risku pacientiem, kas bija jaunāki par 25 gadiem un lietoja antidepresantus, salīdzinot ar placebo lietotājiem.

Ārstēšanas laikā, īpaši terapijas sākumā un pēc devas maiņas, pacienti (īpaši augstas riska grupas pacienti) rūpīgi jāuzrauga. Pacienti (un viņu aprūpētāji) jābrīdina par nepieciešamību uzraudzīt, vai nenotiek klīniska pasliktināšanās, nerodas pašnāvnieciska uzvedība vai pašnāvības domas un neparastas uzvedības pārmaiņas. Viņi ir jābrīdina, ka minēto simptomu rašanās gadījumā nekavējoties jāvērsas pie ārsta.

Kombinācija ar spēcīgiem CYP1A2 inhibitoriem (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktus)

Jāievēro piesardzība, nozīmējot Valdoxan kopā ar mēreniem CYP1A2 inhibitoriem (piemēram, propranololu, grepafloksacīnu, enoksacīnu), kas var izsaukt agomelatīna iedarbības palielināšanos.

Laktozes nepanesība

Valdoxan satur laktozi. Pacienti ar reti sastopamu pārmantotu galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes trūkumu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju šīs zāles nedrīkst lietot.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Iespējamā mijiedarbība, kas ietekmē agomelatīnu

Agomelatīnu metabolizē galvenokārt citohroms P450 1A2 (CYP1A2) (90%) un CYP2C9/19 (10%). Zāles, kas mijiedarbojas ar šiem izoenzīmiem, var samazināt vai paaugstināt agomelatīna biopieejamību.

Spēcīgais CYP1A2 un mērenais CYP2C9 inhibitors fluvoksamīns nozīmīgi inhibē agomelatīna metabolismu, izraisot agomelatīna iedarbības palielināšanos 60 reizes (intervālā no 12 līdz 412), tādēļ vienlaicīga Valdoxan lietošana ar spēcīgiem CYP1A2 inhibitoriem (piemēram, fluvoksamīnu un ciprofloksacīnu) ir kontrindicēta.

Agomelatīna kombinācija ar estrogēniem (mēreni CYP1A2 inhibitori) palielina agomelatīna iedarbību vairākas reizes. Kaut arī nav bijuši specifiski drošības signāli 800 pacientiem, kas ārstēti kombinācijā ar estrogēniem, ir jāievēro piesardzība, nozīmējot agomelatīnu kombinācijā ar citiem mēreniem CYP1A2 inhibitoriem (piemēram, propranololu, grepafloksacīnu, enoksacīnu) līdz tiek iegūta lielāka pieredze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Rifampicīns – visu triju agomelatīna metabolismā iesaistīto citohromu induktors – var samazināt agomelatīna biopieejamību.

Smēķēšana inducē CYP1A2, un pierādīts, ka tā mazina agomelatīna biopieejamību, īpaši kaislīgiem smēķētājiem (≥ 15 cigaretēm dienā) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Agomelatīna spēja ietekmēt citas zāles

Agomelatīns *in vivo* neinducē CYP 450 izoenzīmus. Agomelatīns neinhibē ne CYP1A2 *in vivo*, ne citus CYP450 *in vitro*. Tādēļ agomelatīns nevar izmainīt tādu zāļu iedarbību, kuras metabolizē CYP 450.

Zāles, kas spēcīgi saistās ar plazmas proteīniem

Agomelatīns neietekmē zāļu, kas spēcīgi saistās ar plazmas proteīniem, brīvo koncentrāciju vai otrādi.

Citas zāles

Pirmās fāzes klīniskajos pētījumos netika konstatētas nekādas farmakokinētiskas vai farmakodinamiskas mijiedarbības pazīmes ar zālēm, kuras varētu parakstīt vienlaikus ar Valdoxan mērķa pacientu grupai: benzodiazepīni, litijs, paroksetīns, flukonazols un teofilīns.

Alkohols

Valdoxan kombinācija ar alkoholu nav ieteicama.

Elektrokonvulsijas terapija (EKT)

Nav pieredzes par agomelatīna vienlaicīgu lietošanu ar EKT. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrādīja prokonvulsanta īpašības (skatīt 5.3. apakšpunktu). Līdz ar to klīniskas sekas, lietojot EKT vienlaicīgi agomelatīnu, ir maz ticamas.

Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai ar pieaugušajiem.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Datu par agomelatīna lietošanu grūtniecēm nav vai to ir maz (mazāk nekā 300 grūtniecību iznākumu). Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības dēļ grūtniecības laikā no Valdoxan lietošanas vēlams izvairīties.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai agomelatīns/tā metabolīti izdalās mātes pienā. Par dzīvniekiem pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati liecina, ka agomelatīns/tā metabolīti izdalās pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajam/zīdāinim. Ir jāpieņem lēmums vai nu pārtraukt zīdīšanu, vai pārtraukt ārstēšanu ar Valdoxan, ņemot vērā zīdīšanas sniegto ieguvumu bērnam un terapijas sniegto ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Reproduktīvajos pētījumos ar žurkām un trušiem agomelatīnam nav konstatēta ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Taču, ņemot vērā, ka reibonis un miegainība ir bieži sastopamas blakusparādības, pacienti jābrīdina novērtēt savas spējas vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma raksturojuma kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos Valdoxan saņēmēši vairāk nekā 7900 depresijas slimnieku.

Parasti blakusparādības bija vieglas vai mērenas, un tās novēroja terapijas pirmajās divās nedēļās.

Biežāk novērotās blakusparādības bija slikta dūša un reibonis.

Šīs blakusparādības parasti bija pārejošas un pārtraukt terapiju nebija nepieciešams.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Tālāk uzskaitītas blakusparādības, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nezināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Sastopamības biežums nav korigēts pēc placebo.

Orgānu sistēmas klase	Biežums	Ieteiktais termins
Psihiskie traucējumi	Bieži	Trauksme
	Retāk	Uzbudinājums un ar to saistītie simptomi* (piemēram, aizkaitināmība un nemiers)
		Agresija*
		Nakts murgji*
	Reti	Mānija/hipomānija* Šos simptomus var izraisīt arī slimība (skatīt 4.4. apakšpunktu). Halucinācijas*
Biežums nav zināms	Pašnāvnieciskas domas vai uzvedība (skatīt 4.4. apakšpunktu)	
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes
		Reibonis
		Miegainība
		Bezmiēgs
		Migrēna
	Retāk	Parestēzijas Nemierīgo kāju sindroms*
Acu bojājumi	Retāk	Neskaidra redze
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	Troksnis ausīs*
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Slikta dūša
		Caureja
		Aizcietējums
		Vēdersāpes
		Vemšana*
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstināts ALAT un/vai AsAT līmenis (klīniskos pētījumos ALAT un/vai AsAT līmeņa paaugstinājumu > 3 reizes virs normas augšējās robežas novēroja 1,4% pacientu, kas lietoja agomelatīnu pa 25 mg dienā, un 2,5% pacientu, kas agomelatīnu lietoja pa 50 mg dienā, salīdzinot ar 0,6% placebo grupā).
	Reti	Hepatīts Paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes* (GGT) līmenis (> 3 reizes virs normas augšējās robežas)

		Paaugstināts sārmainās fosfatāzes* līmenis (>3 reizes virs normas augšējās robežas)
		Aknu mazspēja*(1)
		Dzelte*
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Hiperhidroze
	Retāk	Ekzēma
		Nieze*
		Nātrene*
	Reti	Eritematozi izsitumi
		Sejas tūska un angioneirotiskā tūska*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Muguras sāpes
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Nespēks
Izmeklējumi	Reti	Palielināta ķermeņa masa*, samazināta ķermeņa masa*

* Biežums vērtēts pēc klīniskajos pētījumos novērotām blakusparādībām, kas atklātas spontānos ziņojumos

(1) Ir ziņots par dažiem izņēmuma gadījumiem, kad pacientiem ar aknu bojājuma riska faktoriem bijis letāls iznākums vai aknu transplantācija.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/risku attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālo ziņošanas sistēmu.

4.9 Pārdozēšana

Simptomi

Agomelatīna pārdozēšanas pieredze ir ierobežota. Pieredze par agomelatīna pārdozēšanu norāda, ka ir ziņots par sāpēm epigastrijā, miegainību, nespēku, uzbudinājumu, nemieru, spriedzi, reiboni, cianozi vai savārgumu.

Viena persona, iedzerot 2450 mg agomelatīna, atlaba spontāni un bez kardiovaskulāriem un bioloģiskiem traucējumiem.

Terapija

Specifiski agomelatīna antidoti nav zināmi. Pārdozēšanas ārstēšana ietver klīnisko simptomu kontroli un uzraudzību parastā kārtībā. Medicīnisko uzraudzību ieteicams veikt specializētā iestādē.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psihoanaleptiskie līdzekļi, citi antidepresanti .ATĶ kods: N06AX22

Darbības mehānisms

Agomelatīns ir melatonīnerģisks agonists (MT₁ un MT₂ receptori) un 5-HT_{2C} antagonists. Piesaistes pētījumi parādīja, ka agomelatīnam nav ietekmes uz monoamīna saistīšanos un nav afinitātes pret α, β adrenerģiskiem, histamīnerģiskiem, holīnerģiskiem, dopamīnerģiskiem un benzodiazepīnu receptoriem.

Agomelatīns resinhronizē izjaukto diennakts ritmu dzīvnieku modeļos.

Agomelatīns paaugstina dopamīna un noradrenālīna atbrīvošanos, sevišķi smadzeņu garozas frontālajā daļā, un neietekmē ekstracelulāro serotonīna līmeni.

Farmakodinamiskā iedarbība

Agomelatīns uzrāda antidepresantiem līdzīgu iedarbību dzīvnieku depresijas modeļos [intelektuālās bezpalīdzības tests (*learned helplessness test*), izmisuma tests (*despair test*), hronisks viegls stress], kā arī modeļos ar diennakts ritma desinhronizāciju un modeļos, kas saistāmi ar stresu un trauksmi. Cilvēka organismā Valdoxan piemīt īpašība pozitīvi izmainīt aizkavēto diennakts ritma fāzi: tas inducē agrīnāku miega, ķermeņa temperatūras pazemināšanās un melatonīna fāzes iestāšanos.

Klīniskā efektivitāte un drošība

Valdoxan efektivitāte un drošība depresijas epizožu gadījumā tika pētīta klīniskās programmas ietvaros, iekļaujot 7900 pacientu, kas tika ārstēti ar Valdoxan.

Veikti desmit placebo kontrolēti pētījumi, lai noskaidrotu īstermiņa Valdoxan efektivitāti depresijas epizožu gadījumā pieaugušajiem, ar fiksētu devu un/vai augšupejošu devas titrēšanu. Ārstēšanas beigās (pēc 6 vai 8 nedēļām) nozīmīga agomelatīna 25-50 mg efektivitāte tika pierādīta 6 no desmit īslaicīgajiem, dubultmaskētajiem, placebo kontrolētajiem pētījumiem. Primārais galamērķis bija HAMD-17 rādītāju izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem. Divos pētījumos, kuros aktīvās kontroles līdzeklim paroksetīnam vai fluoksetīnam konstatēja pārbaudes sensitivitāti, agomelatīns neatšķīrās no placebo. Agomelatīns netika tieši salīdzināts ar paroksetīnu un fluoksetīnu, jo šīs salīdzinošās zāles tika pievienotas, lai pētījumos nodrošinātu lielāku pārbaudes jutīgumu. Divos citos pētījumos nebija iespējams izdarīt secinājumus, jo aktīvās kontroles līdzekļi paroksetīns vai fluoksetīns neatšķīrās no placebo. Tomēr šajos pētījumos nebija atļauta agomelatīna, paroksetīna vai fluoksetīna sākumdevas palielināšana, pat atbilstošas atbildreakcijas iztrūkuma apstākļos.

Visos pozitīvajos placebo kontrolētajos pētījumos Valdoxan efektivitāte novērota arī pacientiem ar smagāku depresiju (sākotnējais HAM-D \geq 25).

Valdoxan bija statistiski nozīmīgi labāki atbildes reakcijas rādītāji nekā placebo.

Sešos no septiņiem efektivitātes pētījumiem heterogēnās ar depresiju slimojošu pieaugušo pacientu populācijās tika pierādīts pārākums (2 pētījumi) vai vismaz līdzvērtīga iedarbība (4 pētījumi), salīdzinot ar SSAI/SNAI (sertralīns, escitaloprams, fluoksetīns, venlafaksīns vai duloksetīns).

Antidepresanta iedarbība tika vērtēta pēc HAMD-17 skalas vērtības vai nu kā primārais, vai sekundārais galamērķis.

Recidīvu profilakses pētījumā tika pierādīta antidepresīvās iedarbības saglabāšanās. Pacienti, kuriem 8/10 nedēļu akūta ārstēšana ar atklātu Valdoxan 25-50 mg vienu reizi dienā bija efektīva, tika nejaušināti iedalīti saņemt vai nu Valdoxan 25-50 mg vienu reizi dienā, vai placebo vēl 6 mēnešus. Valdoxan 25-50 mg, lietots vienu reizi dienā, bija statistiski nozīmīgi labāks nekā placebo ($p=0,0001$) primārā iznākuma, depresijas recidīva profilakses ziņā, kas izteikta ar laiku līdz recidīvam. Recidīvu biežums 6 mēnešu dubultmaskētā novērošanas perioda laikā bija 22% un 47% attiecīgi Valdoxan un placebo lietotājiem.

Valdoxan neietekmē modrību dienā un atmiņu veselīgiem brīvprātīgajiem. Pacientiem ar depresiju ārstēšana ar Valdoxan 25 mg palielināja lēno viļņu fāzes miegu, nemainot REM (ātro acu kustību) miega ilgumu vai REM latentumu. Valdoxan 25 mg arī inducēja agrīnāku miega un minimālā sirdsdarbības ātruma iestāšanos. No pirmās ārstēšanas nedēļas miega iestāšanās un tā kvalitāte uzlabojās nozīmīgi, neradot neveiklumu dienā, kā novērtēja pacienti.

Tika veikts specifisks seksuālas disfunkcijas salīdzinošs pētījums depresijas pacientiem remisijas fāzē, kurā agomelatīns uzrādīja skaitlisku tendenci (statistiski nenozīmīgu) uz mazāk pēkšņu seksuālu disfunkciju nekā venlafaksīns, novērtējot seksuālās tieksmes parādīšanos vai orgasmu pēc Seksuālās Disfunkcijas Skalas (*Sex Effects Scale – SEFFX*). Pētījumu apkopoto rezultātu analīze, lietojot Arizonas Seksuālās Pieredzes Skalu (*Arizona Sexual Experience Scale – ASEX*), neuzrādīja Valdoxan saistību ar seksuālo disfunkciju. Veselīgiem brīvprātīgajiem Valdoxan atšķirībā no paroksetīna saglabā seksuālās funkcijas.

Klīniskajos pētījumos Valdoxan neietekmēja sirdsdarbības ātrumu un asinsspiedienu.

Pētījumā, kas veikts atcelšanas simptomu novērtēšanai ar Strauju Zāļu Atcelšanas Sindromu (*Discontinuation Emergent Signs and Symptoms – DESS*) pārbaudes sarakstu depresijas pacientiem reimisijas fāzē, Valdoxan neinducēja atcelšanas sindromu pēc pēkšņas terapijas pārtraukšanas.

Valdoxan nerada pierašanu, kā noskaidrots pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem, lietojot specifisko vizuālās analogijas skalu vai Atkarības izpētes centra aptaujas lapu (ARCI) 49.

Placebo kontrolētā, 8 nedēļas ilgā pētījumā ar agomelatīnu 25-50 mg dienā gados vecākiem pacientiem ar depresiju (vecums ≥ 65 gadi, N=222, no tiem 151 pacients lietoja agomelatīnu) pierādīja primārā galamērķa – HAM-D kopējā punktu skaita – statistiski nozīmīgu atšķirību par 2,67 punktiem. Uz terapiju reaģējušo pacientu skaita analīze liecināja par agomelatīna pārākumu. Ļoti vecu pacientu (vecums ≥ 75 gadi, N = 69, no tiem 48 pacienti lietoja agomelatīnu) stāvokļa uzlabošanās netika novērota. Agomelatīna panesība gados vecākiem pacientiem bija salīdzināma ar tā panesību jaunākiem pieaugušajiem.

Pediatrikālā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt Valdoxan pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediatrikālās populācijas apakšgrupās depresijas epizožu ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās un biopieejamība

Pēc perorālas lietošanas agomelatīns ātri un labi ($\geq 80\%$) absorbējas. Absolūtā biopieejamība ir zema ($< 5\%$ pēc terapeitiskas perorālas devas) un starpindividuālās atšķirības ir nozīmīgas. Sievietēm biopieejamība ir lielāka nekā vīriešiem. Biopieejamību palielina perorālo pretapaugļošanās līdzekļu lietošana, bet samazina smēķēšana. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 1 – 2 stundām.

Terapeitisko devu robežās agomelatīna sistēmiskā iedarbība palielinās proporcionāli devai. Augstāku devu gadījumā novēro pirmā loka efekta piesātinājumu.

Pārtikas uzņemšana (standarta maltīte vai augsta tauku satura maltīte) neizmaina biopieejamību vai absorbcijas apjomu.

Atšķirības palielina uzturs ar augstu tauku saturu.

Sadalījums

Izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijas stāvoklī ir apmēram 35 l. Saistīšanās ar plazmas proteīniem ir 95% neatkarīgi no koncentrācijas un nemainās ar vecumu un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, bet pacientiem ar aknu darbības traucējumiem brīvās frakcijas ir divas reizes vairāk.

Biotransformācija

Pēc iekšķīgas lietošanas agomelatīns ātri metabolizējas, galvenokārt ar aknu CYP1A2 palīdzību.

Metabolisma mazāko daļu pārstāv CYP2C9 un CYP2C19 izoenzīmi.

Galvenie metabolīti, kas rodas agomelatīnam hidroksilējoties un demetilējoties, nav aktīvi un ātri konjugējas un izdalās ar urīnu.

Eliminācija

Eliminācija ir ātra. Vidējais plazmas pusperiods ir starp 1 un 2 stundām. Klīrenss ir augsts (apmēram 1100 ml/min) un galvenokārt metabolisks.

Ekskrēcija galvenokārt (80%) notiek ar urīnu metabolītu veidā. Aktīvās vielas izvadīšana urīnā nemainītā veidā ir nenozīmīga.

Pēc atkārtotas ievadīšanas kinētika nemainās.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (n=8, vienreizēja deva 25 mg) netika novērotas nozīmīgas farmakokinētikas rādītāju pārmaiņas, taču pacientiem ar smagiem vai vidēji smagiem nieru

darbības traucējumiem ir jāievēro piesardzība, jo par šiem pacientiem ir maz klīnisko datu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Īpašā pētījumā, kurā tika iekļauti cirostiski pacienti ar hroniskiem viegliem (pēc *Child-Pugh* klasifikācijas A tips) un vidēji izteiktiem (pēc *Child-Pugh* klasifikācijas B tips) aknu darbības traucējumiem, 25 mg agomelatīna iedarbība ievērojami palielinājās (attiecīgi 70 un 140 reižu), salīdzinot ar saderīgiem brīvpaprātīgajiem (vecums, svars un smēķēšanas paradums) bez aknu mazspējas (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktus).

Vecāki cilvēki

Farmakokinētikas pētījumā, kurā piedalījās gados vecāki pacienti (≥ 65 gadiem), pierādīja, ka 25 mg devas gadījumā vidējais AUC un vidējā $C_{max} \geq 75$ gadus veciem pacientiem bija attiecīgi aptuveni 4 reizes un 13 reizes lielāki nekā pacientiem vecumā < 75 gadiem. Pacientu kopējais skaits, kuri lietoja 50 mg devu, bija pārāk mazs, lai varētu izdarīt secinājumus. Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo.

Etniskās grupas:

Nav ziņu par rases ietekmi uz agomelatīna farmakokinētiku.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Pelēm, žurkām un pērtiķiem pēc vienreizējas un atkārtotas lielu devu ievadīšanas novēroja sedatīvu iedarbību.

Grauzējiem ievērojama CYP2B indukcija un vidēji izteikta CYP1A un CYP3A indukcija novērota pie devām, sākot no 125 mg/kg dienā, turpretī pērtiķiem pie devām 375 mg/kg dienā CYP2B un CYP3A indukcija bija neliela. Grauzējiem un pērtiķiem hepatotoksicitāti atkārtotu devu toksicitātes pētījumos nenovēroja.

Agomelatīns šķērso placentu un iekļūst grūsnu žurku embrijos.

Reproduktivitātes pētījumi ar žurkām un trušiem neuzrādīja agomelatīna ietekmi uz fertilitāti, embriofetālo attīstību un pre- un postnatālo attīstību.

Genotoksicitātes *in vitro* un *in vivo* standartpētījumos netika konstatēts ne mutagēnisks, ne klastogēnisks agomelatīna potenciāls.

Kancerogenitātes pētījumos agomelatīns inducēja aknu audzēju biežuma palielināšanos žurkām un pelēm pie devām, kas vismaz 110 reižu pārsniedza terapeitisko devu. Aknu audzēji visticamāk jā kvalificē kā enzīmu indukcijas rezultāts, kas ir specifiski grauzējiem. Labdabīgu krūšu dziedzeru fibroadenomu biežums, kas novērots žurkām, palielinājās izteiktas iedarbības gadījumā (60 reizes lielāka iedarbība nekā lietojot terapeitisko devu), bet saglabājas kontroles grupas līmenī.

Pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību agomelatīns neuzrādīja iedarbību uz hERG (cilvēka Ether à-go-go saistīto gēnu) plūsmu vai uz suņu Purkinjē šūnu darbības potenciālu. Agomelatīnam nepiemīt prokonvulsīvas īpašības pie i.p. devām līdz 128 mg/kg pelēm un žurkām.

Agomelatīna ietekme uz jaunu dzīvnieku uzvedību, redzi un reproduktīvo spēju nav novērota. Tika novērota neliela, no devas neatkarīga, ar zāļu farmakoloģiskajām īpašībām saistīta ķermeņa masas samazināšanās, kā arī neliela ietekme uz vīrišķajiem reprodukcijas orgāniem, kas neizraisa reproduktīvās spējas traucējumus.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

- Laktozes monohidrāts

- Kukurūzas ciete
- Povidons K 30
- Nātrija cietes glikolāta A tips
- Stearīnskābe
- Magnija stearāts
- Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Apvalks:

- Hipromeloze
- Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
- Glicerīns
- Makrogols 6000
- Magnija stearāts
- Titāna dioksīds (E171)

Iespiedtinte satur šellaku, propilēnglikolu un indigotīna (E132) alumīnija laku.

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/PVH blisteri, iepakoti kartona kastītēs (kalendāriepakojums).

Iepakojums satur 7, 14, 28, 42, 56, 84 un 98 apvalkotās tabletes.

Iepakojumi pa 100 apvalkotajām tabletēm slimnīcām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/499/001-008

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 19. februāris 2009.

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

MM/GGGG

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

• Riska mazināšanas papildu pasākumi

Pirms zāļu tirdzniecības uzsākšanas Reģistrācijas Apliecības īpašniekam nacionālajā kompetentajā iestādē ir jāaskaņo Izrakstīšanas norādījumu saturs un formāts.

Reģistrācijas Apliecības īpašniekam pirms zāļu nonākšanas tirgū un zāļu tirdzniecības laikā jānodrošina visiem veselības aprūpes speciālistiem, kas varētu nozīmēt/ lietot Valdoxan, aktualizēti izglītojošie materiāli, kas satur sekojošo:

- Zāļu aprakstu;
- Izrakstīšanas norādījumus ārstiem, kas ietver aknu darbības uzraudzības shēmu.

Izrakstīšanas norādījumos ārstiem .ir jāietver sekojoša galvenā informācija:

- Par nepieciešamību informēt pacientus par potenciālajiem riskiem - transamināžu līmeņa paaugstināšanos, aknu bojājumu un mijiedarbību ar spēcīgiem CYP 1A2 inhibitoriem (piemēram, fluvoksamīnu, ciprofloksacīnu).
- Par nepieciešamību veikt aknu funkcionālos testus visiem pacientiem, uzsākot terapiju, un periodiski pēc apmēram trīs nedēļām, sešām nedēļām (akūtā perioda beigās), pēc divpadsmit un divdesmit četrām nedēļām (uzturošā perioda beigās), kā arī tad, ja ir klīniski nepieciešams;
- Par nepieciešamību veikt aknu funkcionālos testus, palielinot devu, tikpat bieži, kā uzsākot ārstēšanu;
 - Ieteikumi aknu disfunkcijas klīnisko simptomu gadījumos;
 - Ieteikumi aknu funkcionālo rādītāju izmaiņu gadījumos;
 - Jāievēro piesardzība, ja terapija tiek ordinēta pacientiem, kam pirms ārstēšanas ir paaugstināts aknu transamināžu līmenis (virs augšējās normas robežas un ≤ 3 reizes virs augšējās normas robežas);
 - Jāievēro piesardzība, ja ārstēšana ordinēta pacientiem ar aknu bojājuma riska faktoriem, piemēram, aptaukošanos/ palielinātu ķermeņa masu/ nealkoholisku taukaino hepatozi, cukura diabētu, nozīmīgu alkohola patēriņu vai vienlaicīgu zāļu, kas rada aknu bojājuma risku, lietošanu;
 - Kontrindikācija pacientiem ar aknu bojājumu (piemēram, cirozi vai akūtu aknu slimību);
 - Kontrindikācija pacientiem, kas vienlaicīgi lieto spēcīgus CYP1A2 inhibitorus.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējais iepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Valdoxan 25 mg apvalkotās tabletes
Agomelatinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 25 mg agomelatīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

7	apvalkotās tabletes
14	apvalkotās tabletes
28	apvalkotās tabletes
42	apvalkotās tabletes
56	apvalkotās tabletes
84	apvalkotās tabletes
98	apvalkotās tabletes
100	apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/499/001 7 apvalkotās tabletes
[EU/1/08/499/002] 14 apvalkotās tabletes
[EU/1/08/499/003] 28 apvalkotās tabletes
[EU/1/08/499/004] 42 apvalkotās tabletes
[EU/1/08/499/005] 56 apvalkotās tabletes
[EU/1/08/499/006] 84 apvalkotās tabletes
[EU/1/08/499/007] 98 apvalkotās tabletes
[EU/1/08/499/008] 100 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Valdoxan 25 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Valdoxan 25 mg tabletes
Agomelatinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Les Laboratoires Servier

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P
O
T
C
Pt
S
Sv

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija **pacientiem**

Valdoxan 25 mg apvalkotās tabletes Agomelatinum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Valdoxan un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Valdoxan lietošanas
3. Kā lietot Valdoxan
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Valdoxan
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Valdoxan un kādam nolūkam tās lieto

Valdoxan satur aktīvo vielu agomelafīnu. Tas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par antidepresantiem, un Valdoxan Jums ir nozīmēts depresijas ārstēšanai.

Valdoxan lieto pieaugušajiem.

Depresija ir ilgstošas garastāvokļa pārmaiņas, kas ietekmē ikdienas dzīvi. Katram cilvēkam depresijas simptomi ir atšķirīgi, bet bieži novēro grūtsirdību, mazvērtības sajūtu, intereses zudumu par iemīļotām aktivitātēm, miega traucējumus, kavēšanas sajūtu, trauksmes sajūtu, ķermeņa masas pārmaiņas. Paredzamais ieguvums no Valdoxan ir ar depresiju saistīto simptomu mazināšana un pakāpeniska izzušana.

2. Kas jāzina pirms Valdoxan lietošanas

Nelietojiet Valdoxan šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret agomelafīnu vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jūsu aknas nedarbojas pienācīgi (aknu darbības traucējumi).
- ja lietojat fluvoksamīnu (citas zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai) vai ciprofloksacīnu (antibiotika).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Var būt dažī iemesli, kāpēc Valdoxan Jums var nebūt piemērots:

- Ja Jums ir bipolāri traucējumi, bijuši vai parādās mānijas simptomi (patoloģiski augsta uzbudināmība un emocionalitāte), pirms Jūs uzsākat vai turpināt šo zāļu lietošanu, aprunājieties ar savu ārstu (skatīt "*Iespējamās blakusparādības*" 4. sadaļā).
- Ja lietojat zāles, kas, kā zināms, ietekmē aknas. Lūdziet padomu ārstam, kuras zāles tās ir.
- Ja Jums ir aptaukošanās vai liekais svars, lūdziet padomu savam ārstam.
- Ja Jums ir cukura diabēts, lūdziet padomu savam ārstam.
- Ja Jums pirms ārstēšanas ir paaugstināts aknu enzīmu līmenis, Jūsu ārsts nolems, vai Valdoxan ir Jums piemērots.
- Ja Jums ir demence, Jūsu ārsts individuāli izvērtēs, vai Valdoxan lietošana Jums ir piemērota.

Ārstēšanas laikā ar Valdoxan:

Iespējamās smagas nevēlamas aknu reakcijas

- Dažiem pacientiem var paaugstināties aknu enzīmu līmenis asinīs. Tādēļ Jūsu ārsts veiks Jums laboratoriskās pārbaudes, lai noskaidrotu, vai Jūsu aknas darbojas pienācīgi labi, ārstēšanu uzsākot, un pēc tam periodiski ārstēšanas laikā. Pēc šo testu izvērtēšanas ārsts nolems, vai Jūs varat turpināt lietot Valdoxan (skatīt arī „*Kā lietot Valdoxan*” 3. sadaļā).
- Ja Jums rodas kāds no tālāk minētajiem aknu darbības traucējumu simptomiem: neparasti tumšs urīns, gaiši izkārnījumi, dzeltena āda/acu āboli, sāpes vēdera labajā pusē augšdaļā, neparasts nogurums (īpaši apvienojumā ar citiem iepriekš minētajiem simptomiem), nekavējoties pārtrauciet Valdoxan lietošanu un tūlīt lūdziet ārsta padomu, pasakot, ka lietojat šīs zāles.

Valdoxan efektivitāte pacientiem no 75 gadu vecuma nav dokumentēta, tādēļ šiem pacientiem lietot Valdoxan nav atļauts.

Domas par pašnāvību un depresijas pastiprināšanās

Ja Jums ir depresija, reizēm var būt domas par paškaitējumu vai pašnāvību. Šīs domas var pastiprināties, ja antidepresantus sākat lietot pirmo reizi, jo nepieciešams laiks, parasti apmēram divas nedēļas, bet dažkārt vēl vairāk, līdz zāles sāk iedarboties.

Šādas domas biežāk var rasties,

- ja jau iepriekš Jums ir bijušas domas par paškaitējumu vai pašnāvību;
- ja Jūs esat gados jauns cilvēks. Klīniski pētījumi sniedz informāciju, ka palielināts pašnāvnieciskas uzvedības risks ir jauniem pieaugušajiem, kas jaunāki par 25 gadiem, un kuri psihisku traucējumu ārstēšanai lieto antidepresantus.

Ja Jums ir domas par paškaitējumu vai pašnāvību, jebkurā diennakts laikā nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai dodieties uz slimnīcu.

Jums var palīdzēt tas, ka savam radniekam vai tuvam draugam izstāstāt par depresiju un lūdzat izlasīt šo lietošanas instrukciju, Jums vajadzētu viņiem lūgt, lai viņi Jums pasaka, ja viņiem šķiet, ka Jūsu depresīvie traucējumi pastiprinās, vai arī viņiem rodas bažas par pārmaiņām Jūsu uzvedībā.

Bērni un pusaudži

Valdoxan nav paredzēts lietošanai bērniem un pusaudžiem (vecumā līdz 18 gadiem).

Citas zāles un Valdoxan

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Jūs nedrīkstat lietot Valdoxan kopā ar noteiktām zālēm (*skatīt arī „Nelietojiet Valdoxan šādos gadījumos” 2. sadaļā*): fluvoksamīnu (citām zālēm depresijas ārstēšanai), ciprofloksacīnu (antibiotiku), jo tās var mainīt sagaidāmo agomelatīna daudzumu Jūsu asinīs.

Noteikti pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm: propranololu (beta blokators, kuru izmanto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanā) vai grepafloksacīnu vai enoksacīnu (antibiotikas), kā arī tad, ja dienā izsmēķējat vairāk par 15 cigaretēm.

Valdoxan kopā ar alkoholu

Valdoxan lietošanas laikā nav ieteicams lietot alkoholu.

Grūtniecība

Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Barošana ar krūti

Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatvojaties to darīt. Valdoxan lietošanas laikā barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Jūs varat izjust reiboni vai miegainību, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Pirms transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas pārliedzieties, ka Jūsu reakcija ir normāla.

Valdoxan satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat Valdoxan, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Valdoxan

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā Valdoxan deva ir viena tablete (25 mg) pirms naktsmiega. Dažos gadījumos ārsts var parakstīt Jums lielāku devu (50 mg), kas ir divas tabletes pirms naktsmiega.

Vairumam cilvēku ar depresiju Valdoxan sāk mazināt depresijas simptomus divu nedēļu laikā pēc ārstēšanas sākšanas. Ārsts var turpināt Jūs ārstēt ar Valdoxan, arī kad jau jūtaties labāk, lai nepieļautu depresijas atjaunošanos.

Depresija Jums jāārstē pietiekami ilgi - vismaz 6 mēnešus, lai panāktu simptomu izzušanu.

Nepārtrauciet zāļu lietošanu bez konsultēšanās ar ārstu, pat ja Jūs jūtaties labāk.

Valdoxan ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tablete ir jānorij vesela, uzdzertot ūdeni. Valdoxan var lietot ēdienreizi laikā vai neatkarīgi no tām.

Aknu darbības uzraudzība

Jūsu ārsts veiks Jums laboratoriskās pārbaudes, lai pārbaudītu, vai Jūsu aknas darbojas pienācīgi ārstēšanas sākumā un pēc tam periodiski ārstēšanas laikā, parasti pēc 3 nedēļām, 6 nedēļām, 12 nedēļām un 24 nedēļām. Ja ārsts palielinās devu līdz 50 mg, ir jāveic laboratoriskās pārbaudes tajā brīdī un pēc tam periodiski ārstēšanas laikā, parasti pēc 3 nedēļām, 6 nedēļām, 12 nedēļām un 24 nedēļām. Kā arī pārbaudes tiks veiktas, ja ārsts to uzskatīs par nepieciešamu. Jūs nedrīkstat lietot Valdoxan, ja Jūsu aknas nedarbojas pienācīgi labi.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ārsts novērtēs, vai Valdoxan lietošana Jums ir droša.

Ja esat lietojis Valdoxan vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis lielāku Valdoxan daudzumu nekā vajadzētu vai ja, piemēram, bērns ir nejauši apēdis zāles, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Pieredze par Valdoxan pārdozēšanu ir ierobežota, bet ir ziņots par sāpēm vēdera augšdaļā, miegainību, nespēku, uzbudinājumu, nemieru, spriedzi, reiboni, cianozi vai savārgumu.

Ja esat aizmirsis lietot Valdoxan

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Turpiniet ar nākamo devu parastā laikā.

Uz tablešu blistera iespiests kalendārs palīdzēs Jums atcerēties, kad esat lietojis pēdējo Valdoxan tableti.

Ja pārtraucat lietot Valdoxan

Pirms šo zāļu lietošanas pārtraukšanas noteikti jākonsultējas ar ārstu.

Ja Jums šķiet, ka Valdoxan ietekme ir pārāk spēcīga vai vāja, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Vairums blakusparādību ir vieglas vai mēreni izteiktas. Parasti tās rodas pirmajās divās ārstēšanas nedēļās un ir pārejošas.

Blakusparādības var būt šādas:

- Bieži vērojamas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem): reibonis, miegainība, miega traucējumi (bezmiēgs), migrēna, galvassāpes, slikta dūša, caureja, aizcietējums, sāpes vēderā, pastiprināta svīšana (hiperhidroze), muguras sāpes, nogurums, trauksme, paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs, vemšana.
- Retāk vērojamas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem): “skudriņu skraidīšana” roku un kāju pirkstos (parestēzija), redzes miglošanās, nemierīgo kāju sindroms (traucējums, kam raksturīga nekontrolējama vajadzība kustināt kājas), troksnis ausīs, ekzēma, nieze, nātrene, uzbudinājums, aizkaitināmība, nemiers, agresīva uzvedība, nakts murgi, neparasti sapņi.
- Reti vērojamas blakusparādības (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem): stipri ādas izsitumi (eritematozi izsitumi), sejas tūska (pietūkums) un angioneirotiskā tūska (sejas, lūpu, mēles un/ vai rīkles tūska, kas var radīt elpošanas vai rīšanas traucējumus), hepatīts, ādas vai acu ābolu iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte), aknu mazspēja*, mānija/hipomānija (skatīt arī “*Brīdinājumi un piesardzība lietošanā*” 2. apakšpunktā), halucinācijas, ķermeņa masas palielināšanās, ķermeņa masas samazināšanās.
- Citas iespējamās blakusparādības:
- Biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem): pašnāvnieciskas domas vai darbības.

* Ir ziņots par dažiem gadījumiem, kuru rezultātā bijusi nepieciešama aknu transplantācija vai iestājusies nāve.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Par blakusparādībām Jūs varat ziņot arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālo ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt sniegt vairāk informācijas par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Valdoxan

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Valdoxan satur

- Aktīvā viela ir agomelatīns. Katra apvalkotā tablete satur 25 mg agomelatīna.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - laktozes monohidrāts, kukurūzas ciete, povidons, nātrija cietes glikolāta A tips, stearīnskābe, magnija stearāts, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, hipromeloze, glicerīns, makrogols, dzeltenais dzelzs oksīds (E172) un titāna dioksīds (E171);
 - apdrukas tintē: šellaks, propilēnglikols un indigoģīna (E132) alumīnija laka.

Valdoxan ārējais izskats un iepakojums

Valdoxan 25 mg apvalkotās tabletes ir ovālas, oranždzeltenas, ar zilu tinti uzdrukātu „kompānijas logo” vienā pusē.

Valdoxan 25 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas kalendāriepakojumā (blisteros) pa 7, 14, 28, 42, 56, 84 vai 98 tabletēm. Arī ir pieejams iepakojums slimnīcām pa 100 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

Ražotājs

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

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

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

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar **reģistrācijas** apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

България

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

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 Farmacéuticos Rovi, S.A.
Tel: +34 91 375 62 30

France

Les Laboratoires Servier
Tel: +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

Istituto Farmaco Biologico Stroder S.r.l.
Tel: +39 (055) 623271

Κύπρος

Χ.Α.Παπαέλληνας & Σία Λτδ
Τηλ: +357 22741741

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Malta

GALEPHARMA Ltd
Tel: +(356) 21 247 082

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 (2) 5920 41 11

Suomi/Finland

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

Sverige

Servier Sverige AB
Tel : +46 (8)5 225 08 00

United Kingdom

Servier Laboratories Ltd
Tel: +44 (0)1 753 666409

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>