

**VALDOXAN® (agomelatín)
na liečbu epizód veľkej depresie
u dospelých**

Informácia pre zdravotníckych pracovníkov

Odporúčania týkajúce sa:

- **Monitorovania funkcií pečene**
- **Interakcií so silnými CYP1A2 inhibítormi**

Prehľad o Valdoxane

- *Valdoxan, liek na liečbu epizód veľkej depresie u dospelých, bol v Európe zaregistrovaný vo februári 2009 a na Slovensku je dostupný od októbra 2009.*

Valdoxan a riziko poškodenia pečene

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov liečených Valdoxanom hlásené prípady poškodenia pečene, vrátane zlyhania pečene (u pacientov s rizikovými faktormi poškodenia pečene bolo výnimočne hlásených niekoľko prípadov s fatálnym následkom alebo transplantáciou pečene), zvýšení hladín pečeneých enzýmov presahujúcich 10-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia, hepatitída a žltacky. Väčšina z nich sa vyskytla počas prvých mesiacov liečby. Forma poškodenia pečene bola prevažne hepatocelulárna so zvýšenými sérovými transaminázami, ktoré sa obvykle vrátili k referenčným hladinám po prerušení liečby Valdoxanom.

Pokyny pre monitorovanie funkcií pečene

Neordinujte Valdoxan v prípade

- **Poškodenia pečene** (napr. cirhóza alebo aktívne ochorenie pečene) **alebo zvýšenia sérových transamináz presahujúceho 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia**

Pred začatím liečby

Opatrnosť pred začatím liečby Valdoxanom u pacientov s rizikovými faktormi poškodenia pečene

Valdoxan sa má **predpísať po starostlivom zvážení prínosu a rizika:**

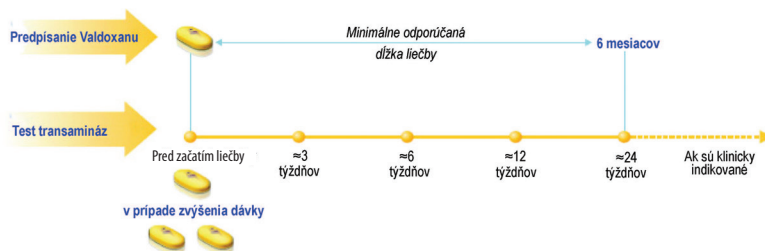
- u pacientov **s rizikovými faktormi poškodenia pečene** napr. obezitou/nadváhou/nealkoholovým tukovým ochorením pečene, diabetom,
- poruchou užívania alkoholu a/alebo konzumáciou veľkého množstva alkoholu,
- u pacientov **súbežne** užívajúcich lieky spojené s rizikom poškodenia pečene.

Kontrola testov funkcií pečene pacienta

Počiatkové testy pečeňových funkcií sa majú **vykonať u všetkých pacientov pred začatím liečby:**

- liečba sa **nesmie začať u pacientov, u ktorých počiatkové hodnoty ALT a/alebo AST > 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia.**
- opatrnosť je potrebná u pacientov s počiatkovými hodnotami ALT a/alebo AST > horná hranica normálneho rozmedzia a \leq 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia.

Predpíšte testy transamináz (ALT/AST) Vaším pacientom



Testy pečeňových funkcií sa majú opäť vykonávať pri zvýšení dávky s rovnakou frekvenciou ako na začiatku liečby.

Ak sa rozvinie zvýšenie sérových transamináz u ktoréhokoľvek pacienta, majú sa testy pečeňových funkcií zopakovať do 48 hodín.

Počas liečby

Liečba Valdoxanom sa má okamžite **ukončiť** ak:

- sa objavia prejavy alebo príznaky možného poškodenia pečene (ako **tmavý moč, svetlo sfarbená stolica, zožltnutie kože/očí, bolesť v pravej hornej časti brucha, pretrvávajúca vzniknutá a nevysvetliteľná únava**),
- zvýšenie **sérových transamináz presiahne 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia.**

Po ukončení liečby Valdoxanom sa majú testy pečeňových funkcií opakovať, až kým sa sérové transaminázy nevrátia do normálu.

Informujte vášho pacienta o:

- dôležitosti monitorovania funkcií pečene a
- potrebe pozornosti k prejavom a príznakom poškodenia pečene.

Pripomenutie :

Čo robiť v prípade:

<i>ALT a/alebo AST zvýšené ≤ 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia</i>	<i>Opakujte testy do 48 hodín</i>
<i>ALT a/alebo AST zvýšené > 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia</i>	<i>Okamžite zastavte liečbu, opakujte krvné testy až do normalizácie</i>
<i>Prejavy a symptómy poškodenia pečene*</i>	<i>Okamžite zastavte liečbu, opakujte krvné testy až do normalizácie</i>

** tmavý moč, svetlo sfarbená stolica, zožltnutie kože/očí, bolesť v pravej hornej časti brucha, pretrvávajúca vzniknutá a nevysvetliteľná únava*

Interakcie so silnými CYP 1A2 inhibítormi

- Súbežné používanie silných inhibítorov CYP 1A2 (napr. fluvoxamín [na Slovensku registrovaný pod obchodným názvom Fevarin], ciprofloxacín [na Slovensku registrovaný pod obchodnými názvami napr.: Ciprinol, Medociprin, Ciprox, Ciphin a iné]) s Valdoxanom je kontraindikované.
- Agomelatín je metabolizovaný hlavne cytochrómom P450 1A2 (CYP 1A2) (90 %) a CYP 2C9/19 (10 %). Lieky, ktoré interagujú s týmito izoenzýmami, môžu znižovať alebo zvyšovať biologickú dostupnosť agomelatínu. Fluvoxamín, silný CYP 1A2 a stredne silný CYP 2C9 inhibítor, významne inhibuje metabolizmus agomelatínu, výsledkom čoho je zvýšenie expozície agomelatínu.
- In vivo agomelatín neindukuje izoenzýmy CYP450. Agomelatín neinhibuje ani CYP 1A2 in vivo ani ostatné CYP450 in vitro. Preto sa neočakáva, že by Valdoxan modifikoval expozíciu liekov metabolizovaných CYP450.

Prikladá sa nový súhrn charakteristických vlastností lieku

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Valdoxan 25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg agomelatínu.

Pomocná látka so známym účinkom: každá tableta obsahuje 61,84 mg laktózy (ako monohydrátu)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta [tableta].

Oranžovožltá podlhovastá, 9,5 mm dlhá, 5,1 mm široká filmom obalená tableta s modrou potlačou loga spoločnosti na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba epizód veľkej depresie.
Valdoxan je indikovaný dospelým.

4.2 Dávkovanie a spôsob podania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 25 mg raz denne, užitá perorálne pred spaním.

Po dvoch týždňoch liečby, ak nenastalo zlepšenie symptómov, môže byť dávka zvýšená na 50 mg raz denne, t.j. dve 25 mg tablety užitú naraz pred spaním.

Rozhodnutie zvýšiť dávku sa musí vykonať s prihliadnutím na vyššie riziko zvýšenia transamináz. Akékoľvek zvýšenie dávky na 50 mg sa má vykonať na základe pomeru prínos/riziko u jednotlivého pacienta a pri presnom dodržaní monitorovania pečeňových funkcií.

Testy pečeňových funkcií sa majú vykonávať u všetkých pacientov pred začatím liečby. Liečba sa nesmie začať, ak transaminázy presiahnu 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia (pozri časti 4.3 a 4.4).

Počas liečby sa majú transaminázy pravidelne monitorovať, po približne troch týždňoch, šiestich týždňoch (koniec akútnej fázy), po dvanástich týždňoch a dvadsiatich štyroch týždňoch (koniec udržiavacej fázy), a potom nasledovne, keď sú klinicky indikované (pozri tiež časť 4.4). Liečba sa má zastaviť, ak transaminázy presiahnu 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia.

Testy pečeňových funkcií sa majú opäť vykonávať pri zvýšení dávky s rovnakou frekvenciou ako na začiatku liečby.

Trvanie liečby

Pacienti s depresiou sa majú liečiť dostatočne dlhé obdobie, najmenej 6 mesiacov, aby sa tak zabezpečilo, že sú bez symptómov.

Zmena liečby z antidepresíva skupiny SSRI/SNRI na agomelatín

Po ukončení liečby antidepresívom skupiny SSRI/SNRI môžu pacienti zaznamenať príznaky z vysadenia.

Má sa konzultovať SPC súčasne užívaného SSRI/SNRI, ako ukončiť liečbu tak, aby sa týmto príznakom zabránilo. Agomelatín sa môže začať užívať ihneď počas znižovania dávky SSRI/SNRI (pozri časť 5.1).

Ukončenie liečby

Pri ukončení liečby nie je potrebné postupné znižovanie dávky.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Účinnosť a bezpečnosť agomelatínu (25 až 50 mg/deň) boli stanovené u starších pacientov s depresiou (<75 rokov). U pacientov ≥ 75 rokov nebol preukázaný účinok. Preto sa agomelatín nemá používať u pacientov v tejto vekovej skupine (pozri časti 4.4 a 5.1). Žiadna úprava dávky s ohľadom na vek nie je potrebná (pozri časť 5.2).

Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek nebola pozorovaná žiadna relevantná zmena farmakokinetických parametrov agomelatínu. Avšak k dispozícii sú iba obmedzené klinické údaje o použití Valdoxanu u depresívnych pacientov so závažným alebo stredne závažným poškodením funkcie obličiek, s epizódami veľkej depresie. Preto je potrebná opatrnosť pri predpisovaní Valdoxanu týmto pacientom.

Poškodenie funkcie pečene

Valdoxan je kontraindikovaný u pacientov s poškodením funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Valdoxanu u detí od 2 rokov veku pokračujúcich v liečbe epizód veľkej depresie neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje (pozri časť 4.4). Použitie Valdoxanu u detí vo veku od narodenia do 2 rokov na liečbu epizód veľkej depresie nie je opodstatnené.

Spôsob podávania

Na vnútorné použitie.

Filmom obalené tablety Valdoxanu sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Poškodenie funkcie pečene (napr. cirhóza alebo aktívne ochorenie pečene) alebo zvýšenie sérových transamináz presahujúce 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia (pozri časti 4.2 a 4.4).

Súbežné používanie silných inhibítorov CYP1A2 (napr. fluvoxamín, ciprofloxacín) (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovanie funkcií pečene

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov liečených Valdoxanom hlásené prípady poškodenia pečene, vrátane zlyhania pečene (u pacientov s rizikovými faktormi poškodenia pečene bolo výnimočne hlásených niekoľko prípadov s fatálnym následkom alebo transplantáciou pečene), zvýšenie hladín pečenejých enzýmov presahujúcich 10-násobok hornej hranice

normálneho rozmedzia, hepatitídy a žltacky (pozri časť 4.8). Väčšina z nich sa vyskytla počas prvých mesiacov liečby. Forma poškodenia pečene je prevažne hepatocelulárna so sérovými transaminázami, ktoré sa obvykle vrátia k normálnym hladinám po prerušení liečby Valdoxanom.

Pred začatím liečby je potrebná opatrnosť a v priebehu liečby sa má u všetkých pacientov vykonávať dôsledné sledovanie, najmä ak sú prítomné rizikové faktory poškodenia pečene alebo pri súbežnej liečbe liekmi spojenými s rizikom poškodenia pečene.

- *Pred začatím liečby*

Liečba Valdoxanom sa má predpísať len po starostlivom zvážení prínosu a rizika u pacientov s rizikovými faktormi poškodenia pečene napr.:

- obezitou/nadváhou/nealkoholovým tukovým ochorením pečene, diabetom,
- poruchou užívania alkoholu a/alebo konzumáciou veľkého množstva alkoholu a u pacientov súbežne užívajúcich lieky spojené s rizikom poškodenia pečene.

Počiatkové testy pečeňových funkcií sa majú vykonať u všetkých pacientov a liečba sa nesmie začať u pacientov, u ktorých počiatkové hodnoty ALT a/alebo AST > 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia (pozri časť 4.3). Pri podávaní Valdoxanu pacientom so zvýšenými transaminázami pred liečbou (> horná hranica normálneho rozmedzia a ≤ 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia) je potrebná opatrnosť.

- Frekvencia testov pečeňových funkcií

- pred začatím liečby

- a potom:

- po približne 3 týždňoch,
- po približne 6 týždňoch (koniec akútnej fázy),
- po približne 12 a 24 týždňoch (koniec udržiavacej fázy)
- a potom nasledovne, keď sú klinicky indikované.

- Testy pečeňových funkcií sa majú opäť vykonávať pri zvýšení dávky s rovnakou frekvenciou ako na začiatku liečby.

Ak sa rozvinú zvýšené sérové transaminázy u ktoréhokoľvek pacienta, majú sa testy pečeňových funkcií zopakovať do 48 hodín.

- *Počas liečby*

Liečba Valdoxanom sa má okamžite ukončiť:

- ak sa objavia symptómy alebo znaky možného poškodenia pečene (ako tmavý moč, svetlo sfarbená stolica, zožltnutie kože/očí, bolesť v pravej hornej časti brucha, pretrvávajúca vzniknutá a nevysvetliteľná únava).
- ak zvýšenie sérových transamináz presiahne 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia.

Po ukončení liečby Valdoxanom sa majú testy pečeňových funkcií opakovať, až kým sa sérové transaminázy nevrátia do normálu.

Pediatrická populácia

Valdoxan sa neodporúča na liečbu depresie u pacientov mladších ako 18 rokov, keďže bezpečnosť a účinnosť Valdoxanu v tejto vekovej skupine neboli stanovené. V klinických štúdiách u detí a dospelujúcich liečených inými antidepresívami sa pozorovalo častejšie suicidálne správanie (suicidálny pokus a suicidálne myšlienky) a hostilita (hlavne agresia, protichodné správanie a hnev) v porovnaní s tými, ktorí boli liečení placebom (pozri časť 4.2).

Staršie osoby

U pacientov ≥ 75 rokov nebol preukázaný účinok agomelatínu, preto agomelatín nemá byť

používaný u pacientov tejto vekovej skupiny (pozri tiež časti 4.2 a 5.1).

Použitie u starších osôb s demenciou

Valdoxan sa nemá používať na liečbu epizód veľkej depresie u starších pacientov s demenciou, vzhľadom k tomu, že bezpečnosť a účinnosť Valdoxanu u týchto pacientov nebola stanovená.

Bipolárna porucha/ mánia/ hypománia

Valdoxan sa má používať s opatrnosťou u pacientov s bipolárnou poruchou, mániou alebo hypomániou v anamnéze a liečba sa má ukončiť, ak sa u pacienta rozvíjajú manické symptómy (pozri časť 4.8).

Samovražda/samovražedné myšlienky

Depresia sa dáva do súvislosti so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, sebapoškodením a samovraždou (udalosti spojené so samovraždou). Toto riziko pretrváva až do nástupu zjavnej remisie. Nakoľko sa zlepšenie nemusí ukázať počas prvých alebo viacerých týždňov liečby, pacienti musia byť starostlivo monitorovaní, až kým nenastane zlepšenie. Vo všeobecnosti klinické skúsenosti ukazujú, že riziko samovraždy sa môže zvýšiť v skorých štádiách zotavovania.

Pacienti s anamnézou suicidálnych príhod alebo s významnými prejavmi samovražedných myšlienok pred začatím liečby, majú väčšie riziko samovražedných myšlienok alebo samovražedných pokusov, a preto majú byť starostlivo sledovaní počas liečby. Meta-analýza placebom kontrolovaných klinických skúšaní antidepressívnych liekov u dospelých pacientov so psychiatrickými poruchami ukázala zvýšené riziko samovražedného správania s antidepressívami, v porovnaní s placebom u pacientov mladších ako 25 rokov. Pacientov, obzvlášť s vysokým rizikom suicidálnych myšlienok, je potrebné hlavne na začiatku liečby a po zmene dávkovania starostlivo monitorovať. Pacienti (a ich opatrovatelia) majú byť upozornení na potrebu sledovania výskytu klinického zhoršenia, samovražedného správania alebo myšlienok a neobvyčajných zmien v správaní a vyhľadať lekársku pomoc hneď, ako sa tieto príznaky objavia.

Kombinácia s inhibítormi CYP1A2 (pozri časti 4.3 a 4.5)

Je potrebná opatrnosť pri predpisovaní Valdoxanu so stredne silnými inhibítormi CYP1A2 (napr. propranolol, enoxacín), ktoré môžu viesť k zvýšenej expozícii agomelatinu.

Intolerancia laktózy

Valdoxan obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Potenciálne interakcie ovplyvňujúce agomelatin

Agomelatin je metabolizovaný hlavne cytochrómom P450 1A2 (CYP1A2) (90 %) a CYP2C9/19 (10 %). Lieky, ktoré interagujú s týmito izoenzýmami, môžu znižovať alebo zvyšovať biologickú dostupnosť agomelatinu.

Fluvoxamín, silný CYP1A2 a stredne silný CYP2C9 inhibitor významne inhibuje metabolizmus agomelatinu, výsledkom čoho je 60-násobné (rozmedzie 12-412) zvýšenie expozície agomelatinu.

Preto súbežné podanie Valdoxanu so silnými inhibítormi CYP1A2 (napr. fluvoxamín, ciprofloxacín) je kontraindikované.

Kombinácia agomelatinu s estrogénmi (stredne silné inhibítory CYP1A2) má za následok niekoľkonásobnú zvýšenú expozíciu agomelatinu. Zatiaľ čo u 800 pacientov liečených v kombinácii s estrogénmi neboli žiadne špecifické signály o bezpečnosti, pri predpisovaní agomelatinu s inými stredne silnými inhibítormi CYP1A2 (napr. propranolol, enoxacín) je

potrebná opatrnosť, dokiaľ sa nezíska viac skúseností (pozri časť 4.4).
Rifampicín, induktor všetkých troch cytochrómov podieľajúci sa na metabolizme agomelatínu, môže znížiť biologickú dostupnosť agomelatínu.
Fajčenie indukuje CYP1A2 a bolo preukázané, že znižuje biologickú dostupnosť agomelatínu, najmä u ťažkých fajčiarov (≥ 15 cigariet/deň) (pozri časť 5.2).

Potenciál agomelatínu ovplyvňovať iné lieky

In vivo agomelatín neindukuje izoenzýmy CYP450. Agomelatín neinhibuje ani CYP1A2 in vivo ani ostatné CYP450 in vitro. Preto agomelatín nemodifikuje expozíciu liekov metabolizovaných CYP 450.

Lieky s vysokou väzbou na plazmatické proteíny

Agomelatín nemodifikuje voľné koncentrácie liekov s vysokou väzbou na plazmatické proteíny alebo vice versa.

Iné lieky

Žiadne dôkazy o farmakokinetických alebo farmakodynamických interakciách s liekmi, ktoré môžu byť predpisované v cieľovej populácii súbežne s Valdoxanom neboli zistené v klinických skúšaníach 1. fázy: benzodiazepíny, lítium, paroxetín, flukonazol a teofylín.

Alkohol

Kombinácia Valdoxanu s alkoholom sa neodporúča.

Elektrokonvulzívna terapia (ECT)

Nie sú žiadne skúsenosti so súbežným používaním agomelatínu a ECT. Štúdie na zvieratách nepreukázali prokonvulzívne vlastnosti (pozri časť 5.3). Preto sa klinické dôsledky súbežnej liečby ECT s Valdoxanom považujú za nepravdepodobné.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití agomelatínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu Valdoxanu počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa agomelatín/metabolity vylučujú do materského mlieka u ľudí. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie agomelatínu/metabolitov do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko pre novorodencov/dojčatá nemôže byť vylúčené. Musí sa rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/zdržať sa liečby Valdoxanom, pričom treba brať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

Fertilita

Reprodukčné štúdie u potkana a králika preukázali, že agomelatín nemá žiadny účinok na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak vzhľadom na to, že závraty a ospalosť sú častými nežiaducimi účinkami, pacienti sa majú upozorniť na ich schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách užívalo Valdoxan viac ako 8 000 pacientov s depresiou.

Nežiaduce účinky boli zvyčajne mierne alebo stredne závažné a vyskytovali sa v priebehu prvých dvoch týždňoch liečby. Najčastejšími nežiaducimi účinkami boli bolesť hlavy, nauzea a závraty.

Tieto nežiaduce účinky boli obvykle prechodné a spravidla nevedli k prerušeniu liečby.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky v nižšie uvedenej tabuľke boli pozorované v placebom kontrolovaných a aktívne kontrolovaných klinických skúšaníach.

Nežiaduce účinky sú uvedené nižšie za použitia nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov). Frekvencie neboli upravené vzhľadom na placebo.

Trieda orgánového systému	Frekvencia	Preferovaný termín
Psychické poruchy	Časté	Úzkosť
		Abnormálne sny*
	Menej časté	Samovražedné myšlienky alebo správanie (pozri časť 4.4)
		Agitácia a súvisiace symptómy* (ako sú podráždenosť a únava)
		Agresivita*
		Nočné mory*
		Mania/hypomania* Tieto symptómy môžu byť tiež spôsobené základným ochorením (pozri časť 4.4).
Stav zmätenosti*		
Zriedkavé	Halucinácie*	
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Závrat
		Ospalosť
		Nespavosť
	Menej časté	Migréna
	Zriedkavé	Parestézia Syndróm nepokojných nôh*
Akatázia		

<i>Poruchy oka</i>	<i>Menej časté</i>	<i>Rozmazané videnie</i>
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	<i>Menej časté</i>	<i>Tinitus*</i>
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	<i>Časté</i>	<i>Nauzea</i>
		<i>Hnačka</i>
		<i>Zápcha</i>
		<i>Bolesť brucha</i>
		<i>Vracanie*</i>
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	<i>Časté</i>	<i>Zvýšené hladiny ALT a/alebo AST (v klinických skúškach, zvýšenia > 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia pre ALT a/alebo AST sa pozorovali u 1,2 % pacientov liečených agomelatinom v dávke 25 mg denne a 2,6 % pacientov liečených agomelatinom v dávke 50 mg denne vs. 0,5% pacientov, ktorí dostávali placebo).</i>
	<i>Menej časté</i>	<i>Zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy* (GGT) (> 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia)</i>
	<i>Zriedkavé</i>	<i>Hepatitída</i>
		<i>Zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy* (> 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia)</i>
		<i>Zlyhanie pečene* (1)</i>
		<i>Žltáčka*</i>
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	<i>Menej časté</i>	<i>Zvýšené potenie</i>
		<i>Ekzém</i>
		<i>Pruritus*</i>
		<i>Urtikária*</i>
	<i>Zriedkavé</i>	<i>Erytematózna vyrážka</i>
		<i>Edém tváre a angioedém*</i>
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	<i>Časté</i>	<i>Bolesť chrbta</i>
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	<i>Zriedkavé</i>	<i>Retencia moču*</i>
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	<i>Časté</i>	<i>Únava</i>
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	<i>Časté</i>	<i>Zvýšenie telesnej hmotnosti*</i>
	<i>Menej časté</i>	<i>Zníženie telesnej hmotnosti*</i>

* Frekvencia stanovená z klinických skúšaní na nežiaduce účinky, ktoré boli zistené zo spontánneho hlásenia.

(1) U pacientov s rizikovými faktormi poškodenia pečene bolo výnimočne hlásených niekoľko prípadov s fatálnym následkom alebo transplantáciou pečene.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenie na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26, tel: + 421 2 507 01 206, fax: + 421 2 507 01 237, internetová stránka: <http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov>, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

S predávkovaním agomelatinom sú len obmedzené skúsenosti. Skúsenosti s predávkovaním agomelatinom naznačujú, že boli hlásené bolesť v epigastriu, somnolencia, únava, agitácia, úzkosť, tenzia, závrat, cyanóza alebo nevoľnosť. Jeden jedinec, ktorý užil 2 450 mg agomelatinu, sa uzdravil spontánne bez kardiovaskulárnych a biologických abnormalít.

Liečba

Nie sú známe žiadne špecifické antidotá pre agomelatin. Liečba predávkovania má pozostávať z liečby klinických symptómov a rutinného monitorovania. Odporúča sa lekárske sledovanie v špecializovanom zariadení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptiká, iné antidepresíva, ATC kód: N06AX22

Mechanizmus účinku

Agomelatin je melatonínergický agonista (MT_1 a MT_2 receptorov) a 5-HT_{2C} antagonist. Štúdie zisťujúce väzbu naznačujú, že agomelatin nemá účinok na vychytávanie monoamínov a nemá afinitu k α , β adrenergným, histaminergným, cholinergným, dopaminergným a benzodiazepínovým receptorom.

Agomelatin resynchronizuje cirkadiánne rytmy na zvieracích modeloch narušeného cirkadiánneho rytmu.

Agomelatin zvyšuje uvoľňovanie noradrenalinu a dopamínu špecificky vo frontálnej kôre a nemá žiadny vplyv na extracelulárne hladiny serotonínu.

Farmakodynamické účinky

Agomelatin preukázal účinok podobný antidepresívnemu na zvieracích modeloch depresie (test naučenej bezmocnosti, test zúfalstva, chronický mierny stres), ako aj na modeloch desynchronizácie cirkadiánneho rytmu a na modeloch súvisiacich so stresom a úzkosťou. U ľudí má Valdoxan pozitívne vlastnosti na fázový posun; navodzuje fázový posun spánku, znižovanie telesnej teploty a uvoľňovanie melatonínu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť Valdoxanu pri epizódach veľkej depresie boli skúmané v klinickom programe zahŕňajúcom 7 900 pacientov liečených Valdoxanom.

Desať placebom kontrolovaných skúšok bolo vykonaných na zistenie krátkodobej účinnosti Valdoxanu pri epizódach veľkej depresie u dospelých s fixnou dávkou a/alebo s titráciou dávky nahor. Na konci liečby (po 6 až 8 týždňoch) bola preukázaná signifikantná účinnosť agomelatinu 25-50 mg v šiestich z desiatich krátkodobých dvojito slepých placebom kontrolovaných skúškach. Primárnym koncovým ukazovateľom bola zmena skóre v HAM-D oproti počiatočným

hodnotám. Agomelatin sa neodlišoval od placeba v dvoch skúškach, kde aktívna kontrola paroxetínu a fluoxetínu preukázala citlivosť voči skúšaniam. Agomelatin nebol priamo porovnaný s paroxetínom a fluoxetínom, keďže tieto komparátory boli pridané za účelom zabezpečiť skúšku citlivosti v štúdiu. V dvoch iných skúškach nebolo možné dospieť k žiadnym záverom, pretože aktívne kontroly, paroxetín alebo fluoxetín, sa neodlišovali od placeba. Avšak, v týchto skúškach nebolo dovolené zvýšiť začiatočnú dávku agomelatinu, paroxetínu ani fluoxetínu, aj keď odpoveď nebola adekvátna.

Účinnosť bola tiež preukázaná u pacientov s ťažkou depresívnou epizódou (počiatočná HAM-D \geq 25) vo všetkých pozitívnych placebom kontrolovaných skúškach.

Miera terapeutickej odozvy bola štatisticky významne vyššia pri Valdoxane v porovnaní s placebom.

Superiorita (2 skúšky) a non-inferiorita (4 skúšky) boli preukázané v šiestich zo siedmich skúškach účinnosti u heterogénnej populácie depresívnych dospelých pacientov proti SSRI/SNRI (sertralín, escitalopram, fluoxetín, venlafaxín alebo duloxetín). Antidepresívny účinok bol hodnotený s HAMD-17 skóre ako primárny alebo sekundárny koncový ukazovateľ.

Zachovanie antidepresívnej účinnosti bolo preukázané v skúške zameranej na prevenciu relapsov. Pacienti odpovedajúci na 8/10-týždňovú akútnu open-label liečbu Valdoxanom 25-50 mg raz denne boli randomizovaní buď na Valdoxan 25-50 mg raz denne alebo na placebo počas ďalších 6 mesiacov. Valdoxan 25-50 mg raz denne preukázal štatisticky významnú prevahu v porovnaní s placebom ($p = 0,0001$) v primárnom výstupnom kritériu, v prevencii relapsov depresie, hodnotených ako čas do relapsu. Incidencia relapsu počas 6-mesačného obdobia dvojito slepého sledovania bola 22 % pri Valdoxane a 47 % pri placebe.

U zdravých dobrovoľníkov Valdoxan nemení dennú bdelosť a pamäť. U pacientov s depresiou liečba Valdoxanom 25 mg zvýšila pomalovlnný spánok bez zmeny zastúpenia REM (Rapid Eye Movement) alebo REM latencie spánku. Valdoxan 25 mg tiež indukoval časový posun nástupu spánku a minimalizáciu srdcovej frekvencie. Od prvého týždňa liečby sa nástup a kvalita spánku signifikantne zlepšili bez dennej ťažkopádnosti podľa zhodnotenia pacientov.

V špecifickej skúške sexuálnej dysfunkcie porovnávajúcej skóre sexuálnej túžby alebo orgazmu pomocou stupnice SEFX (Sex Effects Scale) bol u pacientov s depresiou v remisii na Valdoxane zistený číselný trend (štatisticky nie významný) smerom k nižšiemu výskytu sexuálnych dysfunkcií ako u pacientov na venlafaxíne. Súhrnná analýza skúšok pomocou stupnice ASEX (Arizona Sexual Experience Scale) ukázala, že Valdoxan nebol spojený so sexuálnou dysfunkciou. U zdravých dobrovoľníkov Valdoxan chránil sexuálne funkcie v porovnaní s paroxetínom.

V klinických skúškach mal Valdoxan neutrálny vplyv na srdcovú frekvenciu a krvný tlak.

V skúške určenej na zhodnotenie symptómov ukončenia liečby pomocou dotazníka Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS) u pacientov s depresiou v remisii, Valdoxan neindukoval syndróm ukončenia liečby po náhlom prerušení liečby.

Valdoxan nemá žiadny potenciál pre abúzus, ako bolo namerané v štúdiách u zdravých dobrovoľníkov, podľa špecifickej vizuálnej analógovej stupnice alebo podľa dotazníka ARCI (Addiction Research Center Inventory 49 check-list).

Placebom kontrolovaná 8-týždňová skúška agomelatinu 25-50 mg/deň u starších pacientov s depresiou (\geq 65 rokov, $N=222$, z toho 151 liečených agomelatinom) preukázala štatisticky významný rozdiel 2,67 bodov celkového skóre HAM-D, primárneho sledovaného ukazovateľa. Odpovedajúca hodnota analýzy favorizuje agomelatin. Žiadne zlepšenie sa nepozorovalo u veľmi starých pacientov (\geq 75 rokov, $N=69$, z toho 48 liečených agomelatinom). Tolerancia agomelatinu u starších pacientov bola porovnateľná s pozorovanou u mladších dospelých.

Špecifické kontrolované 3-týždňové skúšanie sa vykonalo u pacientov trpiacich veľkou depresívnou poruchou, u ktorých nedošlo k dostatočnému zlepšeniu paroxetínom (SSRI) alebo venlafaxínom (SNRI). Keď sa prechádza z týchto antidepresív na agomelatin príznaky z vysadenia sa objavujú po ukončení liečby pomocou SSRI alebo SNRI, buď po náhlom ukončení alebo po postupnom ukončení predchádzajúcej liečby. Tieto príznaky z vysadenia môžu byť zamenené s nedostatočným skorým účinkom agomelatinu.

Percento pacientov s najmenej jedným príznakom z vysadenia jeden týždeň po zastavení liečby SSRI/SNRI bolo nižšie v skupine s dlhou dobou znižovania dávky (postupné ukončenie predchádzajúcej liečby SSRI/SNRI počas 2 týždňov) ako v skupine s krátkou dobou znižovania dávky (postupné ukončenie predchádzajúcej liečby SSRI/SNRI počas 1 týždňa) a ako v skupine s náhlou substitúciou (náhle ukončenie): 56,1 %, 62,6 % a 79,8 %, v tomto poradí.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Valdoxanom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe epizód veľkej depresie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a biologická dostupnosť

Agomelatin sa po perorálnom podaní rýchlo a dobre ($\geq 80\%$) absorbuje. Absolútna biologická dostupnosť je nízka ($< 5\%$ pri terapeutickom perorálnom podaní) a interindividuálna variabilita je významná. Biologická dostupnosť je zvýšená u žien v porovnaní s mužmi. Biologická dostupnosť sa zvyšuje užívaním perorálnych kontraceptív a znižuje fajčením. Maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne v priebehu 1 až 2 hodín.

V terapeutickom rozmedzí dávok sa systémová expozícia agomelatinu proporcionálne zvyšuje s dávkou. Pri vyšších dávkach sa vyskytuje saturácia first-pass efektu.

Prijem potravy (štandardné jedlo alebo jedlo s vysokým obsahom tuku) nemodifikuje biologickú dostupnosť alebo rýchlosť absorpcie. Variabilita je zvýšená s potravou s vysokým obsahom tuku.

Distribúcia

Distribučný objem v ustálenom stave je približne 35 l a väzba na plazmatické bielkoviny je 95 % bez ohľadu na koncentráciu a nemení sa s vekom ani u pacientov s poškodením funkcie obličiek, ale voľná frakcia je dvojnásobná u pacientov s poškodením funkcie pečene.

Biotransformácia

Po perorálnom podaní sa agomelatin rýchlo metabolizuje hlavne hepatálnym izoenzýmom CYP1A2; CYP2C9 a CYP2C19 izoenzýmy sú tiež zahrnuté, ale majú menší podiel.

Hlavné metabolity, hydroxylovaný a demetylovaný agomelatin nie sú aktívne a rýchlo sa konjugujú a vylučujú močom.

Eliminácia

Vylučovanie je rýchle, stredný plazmatický polčas je medzi 1 až 2 hodinami a klírens je vysoký (okolo 1100 ml/min) a v podstate metabolický.

Exkrécia je hlavne (80 %) močom a vo forme metabolitov, zatiaľ čo množstvo nezmeneného liečiva v moči je zanedbateľné.

Kinetika sa po opakovanom podávaní nemení.

Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek sa nepozorovala ($n=8$, jednorázová dávka 25 mg) žiadna relevantná zmena farmakokinetických parametrov, ale je potrebná opatrnosť u pacientov s ťažkým alebo stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek, pretože u týchto pacientov sú dostupné iba obmedzené klinické údaje (pozri časť 4.2).

Poškodenie funkcie pečene

V špecifickej štúdii zahŕňajúcej cirhotických pacientov s chronickým miernym (Child-Pugh typ A) alebo stredne ťažkým (Child-Pugh typ B) poškodením funkcie pečene bola expozícia agomelatinu 25 mg podstatne zvýšená (70-násobne a 140-násobne, v danom poradí) v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi (vek, hmotnosť a fajčiarsky návyk) bez zlyhania funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3, 4.4).

Staršie osoby

Vo farmakokinetickej štúdií u starších pacientov (≥ 65 rokov), bolo preukázané, že pri dávke 25 mg boli medián AUC a medián C_{max} asi 4-násobne a 13-násobne vyššie u pacientov vo veku ≥ 75 rokov v porovnaní s pacientmi vo veku <75 rokov. Celkový počet pacientov užívajúcich 50 mg bol príliš nízky na vyvodenie akéhokoľvek záveru. Nie je potrebná úprava dávky u starších pacientov.

Etnické skupiny

Neexistujú žiadne údaje o vplyve rasy na farmakokinetiku agomelatinu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Sedatívne účinky boli pozorované u myši, potkanov a opíc po jednorazovom a opakovanom podávaní vysokých dávok.

U hlodavcov bola pozorovaná výrazná indukcia CYP2B a stredne silná indukcia CYP1A a CYP3A od 125 mg/kg/deň, zatiaľ čo u opíc bola slabá indukcia CYP2B a CYP3A pri 375 mg/kg/deň.

V štúdiách toxicity opakovanej dávky u hlodavcov a u opíc nebola pozorovaná hepatotoxicita.

Agomelatin prechádza placentou a do plodov brezivých samíc potkanov.

Reprodukčné štúdie u potkana a kráľika preukázali, že agomelatin nemá žiadny účinok na fertilitu, embryofetálny vývoj, ani na pre- a postnatálny vývoj.

Séria štandardných testov genotoxicity in vitro a in vivo uzaviera, že agomelatin nemá žiadny mutagénny alebo klastogénny potenciál.

V štúdiách karcinogenity indukoval agomelatin vzostup incidencie nádorov pečene u potkanov a myši pri dávke najmenej 110-násobne vyššej ako terapeutická dávka. Nádory pečene sú najpravdepodobnejšie spojené s enzýmovou indukciou špecifickou pre hlodavce. Frekvencia benigných fibroadenómov prsníka pozorovaná u potkanov bola zvýšená pri vysokých expozíciách (60-násobok expozície pri terapeutickú dávke) ale ostáva v rozsahu kontroly.

Štúdie farmakologickej bezpečnosti nepreukázali účinok agomelatinu na hERG (human Ether-a-go-go Related Gene) prúd alebo akčný potenciál Purkyňových buniek u psa. Agomelatin nepreukázal prokonvulzívne vlastnosti pri dávke do 128 mg/kg i.p. u myši a potkanov.

Neboli pozorované žiadne účinky agomelatinu na prejavy správania juvenilných zvierat, vizuálne a reprodukčné funkcie. Boli pozorované mierne zníženia telesnej hmotnosti nezávislé na dávke súvisiace s farmakologickými vlastnosťami a niektoré menšie účinky na mužský reprodukčný systém bez akéhokoľvek poškodenia reprodukčných schopností.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

- monohydrát laktózy
- kukuričný škrob
- povidón K 30
- sodná soľ karboxymetylškrobu A
- kyselina stearová
- magnéziumstearát
- koloidný oxid kremičitý bezvodý

Filmová vrstva:

- hypromelóza
- oxid železitý žltý (E172)
- glycerol
- makrogol 6000
- magnéziumstearát

– oxid titaničitý (E171)

Atrament potlače obsahujúci šelak, propylénglykol a hlinitý lak indigotínu (E132).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliník/PVC blister balený v papierových škatulkách (kalendár).

Balenia obsahujúce 14, 28, 56, 84 a 98 filmom obalených tabliet.

Balenie obsahujúce 100 filmom obalených tabliet pre použitie v nemocniciach.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. február 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. november 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2017

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu>.

Schéma monitorovania pečenných funkcií pri užívaní Valdoxanu

Valdoxan 25 mg

Pred začatím liečby ALTµkat/l
 dávkou 25 mg ASTµkat/l

Týždeň 3 ALTµkat/l
 ASTµkat/l

Týždeň 6 ALTµkat/l
 ASTµkat/l

Týždeň 12 ALTµkat/l
 ASTµkat/l

Týždeň 24 ALTµkat/l
 ASTµkat/l

Prosím, vykonajte test kedykoľvek, keď je klinicky indikované.

V prípade zvýšenia dávky na 50 mg, znovu začať monitorovaciú schému.

Začatie liečby dávkou 50 mg ALTµkat/l
 ASTµkat/l

Týždeň 3 ALTµkat/l
 ASTµkat/l

Týždeň 6 ALTµkat/l
 ASTµkat/l

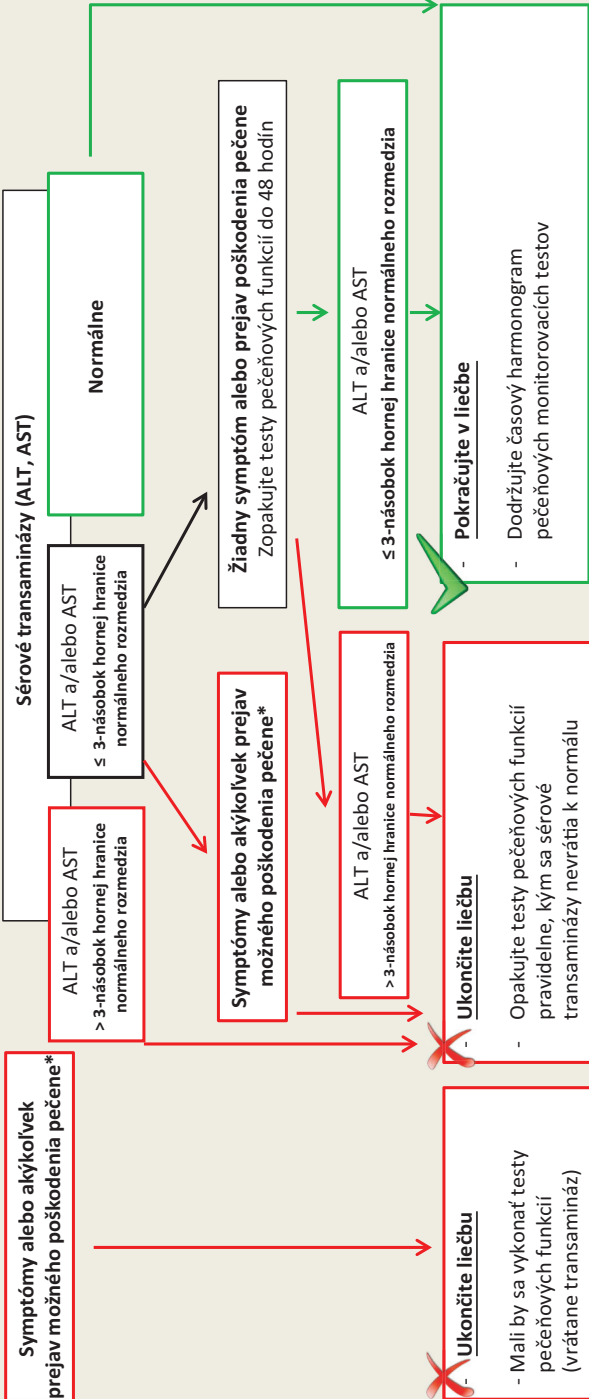
Týždeň 12 ALTµkat/l
 ASTµkat/l

Týždeň 24 ALTµkat/l
 ASTµkat/l

Prosím, vykonajte test kedykoľvek, keď je klinicky indikované.

Meno pacienta _____

Dátum začatia liečby: _____



*Ak o tmavý moč, svetlo sfarbená stolica, zožltnutie kože/očí, bolesť v pravej hornej časti brucha, pretrvávajúca vzniknutá a nevyšvetiteľná únava