

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Valdoxan 25 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 25 mg agomelatino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 61,8 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Gelsvai oranžinė, pailga, 9,5 mm ilgio, 5,1 mm pločio plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspaustas mėlynas kompanijos logotipas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Valdoxan skirtas suaugusiesiems didžiosios depresijos epizodų gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 25 mg vieną kartą per parą einant miegoti.

Jei po dviejų savaitių gydymo nėra pagerėjimo, dozę galima padidinti iki 50 mg vieną kartą per parą, t. y. einant miegoti išgerti dvi tabletes po 25 mg.

Sprendžiant dėl dozės padidinimo reikia atsižvelgti į didesnę transaminazių aktyvumo padidėjimo riziką. Bet koks dozės padidinimas iki 50 mg turi būti pagrįstas atskiro paciento gaunamos naudos ir rizikos santykio įvertinimu ir griežtai stebint kepenų funkcijos tyrimus.

Visiems pacientams prieš pradėdant gydymą reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus. Negalima pradėti gydymo, jeigu transaminazių aktyvumas 3 kartus viršija viršutinę normalių reikšmių ribą (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Gydymo metu transaminazių aktyvumas turi būti periodiškai stebimas maždaug po trijų savaitių, šešių savaitių (ūminės fazės pabaigoje), dvylikos ir dvidešimt keturių savaitių (palaikomosios fazės pabaigoje) ir vėliau, esant klinikinei būtinybei (taip pat žr. 4.4 skyrių). Gydymą reikia nutraukti, jeigu transaminazių aktyvumas 3 kartus viršija viršutinę normalių reikšmių ribą (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Didinant dozę, kepenų funkcijos tyrimus vėl reikalinga atlikti tokiu pat dažniu kaip ir pradėdant gydymą.

Gydymo trukmė

Pacientai, sergantys depresija, turi būti gydomi pakankamą laiką, mažiausiai 6 mėnesius, kad galima būtų įsitikinti, jog simptomai išnyko.

Gydymo SSRI ar SNRI grupės antidepresantais keitimas gydymu agomelatinu

Nutraukus gydymą SSRI ar SNRI grupės antidepresantu, pacientams gali pasireikšti nutraukimo simptomai.

Reikėtų vadovautis vartojamo SSRI ar SNRI grupės antidepresanto PCS, kaip nutraukti gydymą, kad būtų išvengta nutraukimo simptomų. Agomelatiną vartoti galima pradėti iškart, kai tik pradėdama mažinti SSRI ar SNRI grupės antidepresanto dozė (žr. 5.1 skyrių).

Gydymo nutraukimas

Nutraukiant gydymą dozės mažinti nereikia.

Specialios pacientų grupės

Senyvi pacientai

Agomelatino veiksmingumas ir saugumas, jo skiriant nuo 25 mg iki 50 mg per parą dozėmis senyviems (< 75 metų) depresija sergantiems asmenims, yra nustatytas. Poveikis nėra aprašytas 75 metų ir vyresniems pacientams. Todėl šios grupės pacientams agomelatinu skirti negalima (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Atsižvelgiant į amžių dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų veiklos sutrikimas

Pacientų, sergančių sunkiu inkstų nepakankamumu, organizme nebuvo stebėta jokių ypatingų agomelatinu farmakokinetikos parametrų pokyčių. Tačiau yra nedaug klinikinių duomenų apie agomelatinu vartojimą depresija sergantiems pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi smarkiai ar vidutiniškai. Todėl šiems pacientams skirti agomelatinu reikia atsargiai.

Kepenų veiklos sutrikimas

Esant kepenų funkcijos sutrikimui agomelatinu vartoti negalima (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Vaikai nuo gimimo iki mažiau kaip 7 metų amžiaus

Agomelatinas nėra skirtas vaikams nuo gimimo iki mažiau kaip 7 metų amžiaus didžiosios depresijos epizodams gydyti. Duomenų nėra.

7–17 metų vaikai ir paaugliai

Agomelatinu saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams nuo 7 iki 17 metų didžiosios depresijos epizodams gydyti neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.4, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Valdoxan plėvele dengtas tabletes galima gerti valgant ir nevalgus.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Kepenų funkcijos sutrikimas (t. y. cirozė ar aktyvi kepenų liga) arba transaminazės 3 kartus viršija viršutinę normalių reikšmių ribą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrių).

Stiprių CYP1A2 inhibitorių (pvz., fluvoksamino, ciprofloksacino) vartojimas kartu (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kepenų funkcijos stebėjimas

Po vaisto pateikimo į rinką gydant pacientus agomelatinu, buvo gauta pranešimų apie kepenų pažeidimus, įskaitant kepenų funkcijos nepakankamumą (pacientams, turintiems kepenų ligų rizikos veiksnių, išimtinai aprašyta nedaugelis atvejų, pasibaigusiu mirtimi arba kepenų transplantacija), kepenų fermentų koncentracijos padidėjimą daugiau kaip 10 kartų virš viršutinės normalių reikšmių

ribos, hepatitą ir gelta (žr. 4.8 skyrių). Dauguma iš šių reiškinų pasireiškėdavo pirmaisiais gydymo mėnesiais. Pažeidimai dažniausiai pasireiškia kepenų ląstelių lygmenyje su padidėjusiu transaminazių aktyvumu serume, kuris paprastai sugrįžta į normalų lygį nutraukus agomelatino vartojimą.

Prieš pradėdant gydymą būtina laikytis atsargumo priemonių, taip pat visus pacientus būtina atidžiai stebėti gydymo metu, ypač jei yra kepenų pažeidimo rizikos veiksnių arba kartu vartojami vaistiniai preparatai, kurie yra susiję su kepenų pažeidimo rizika.

Prieš pradėdant gydymą

Pacientams, turintiems kepenų pažeidimo rizikos veiksnių, pavyzdžiui:

- nutukimas, antsvoris, nealkoholinė kepenų suriebėjimo liga, diabetas;
- alkoholio vartojimo sutrikimas ir (arba) žymus alkoholio suvartojimas;

taip pat pacientams, tuo pat metu vartojantiems vaistinių preparatų, susijusių su kepenų pažeidimo rizika, gydymą Valdoxan galima skirti tik atidžiai apsvarsčius gydymo naudą ir riziką.

Visiems pacientams prieš pradėdant gydymą būtina atlikti kepenų funkcijos tyrimus. Gydymo negalima pradėti, jeigu pradinis ALT ir (arba) AST aktyvumas daugiau kaip 3 kartus viršija viršutinę normalių reikšmių ribą (žr. 4.3 skyrių). Būtinai atsargumas, kai Valdoxan skiriama pacientams, kurių transaminazių aktyvumas prieš pradėdant gydymą buvo padidėjęs (viršijo viršutinę normalių reikšmių ribą, tačiau buvo padidėjęs ≤ 3 kartus už viršutinę normalių reikšmių ribą).

• Kepenų funkcijos tyrimų dažnis

- prieš pradėdant gydymą

- tuomet:

- maždaug po 3 savaitių;
- maždaug po 6 savaitių (ūminės fazės pabaigoje);
- maždaug po 12 ir 24 savaitių (palaikomosios fazės pabaigoje);
- ir vėliau tuomet, kai bus klinikinių indikacijų.

- Didinant preparato dozę, kepenų funkcijos tyrimus reikia vėl atlikti tokiu pat dažnumu, kaip ir pradėdant gydymą.

Bet kuriam pacientui, kurio serumo transaminazių aktyvumas padidėja, būtina po 48 valandų pakartoti kepenų funkcijos tyrimus.

Gydymo laikotarpiu

Gydymą Valdoxan būtina nedelsiant nutraukti, jeigu:

- pacientui atsirado galimo kepenų pažeidimo simptomų ar požymių (tokių kaip tamsios spalvos šlapimas, šviesios spalvos išmatos, geltona oda ar akys, skausmas viršutinėje dešinėje pilvo dalyje, ilgai išliekantis naujai pasireiškęs ir nepaaiškinamas nuovargis);
- serumo transaminazių aktyvumas daugiau kaip 3 kartus viršija viršutinę normalių reikšmių ribą.

Po gydymo Valdoxan nutraukimo kepenų funkcijos tyrimus reikėtų kartoti tol, kol serumo transaminazių aktyvumas taps normalus.

Vaikų populiacija

Valdoxan nerekomenduojama gydyti depresija sergančių pacientų, jaunesnių kaip 18 metų amžiaus, nes agomelatino saugumas ir veiksmingumas nenustatytas. Klinikinių tyrimų metu tarp vaikų ir paauglių, gydytų kitais antidepresantais, dažniau negu placebo grupėje pastebėtas suicidinis elgesys (bandymai nusižudyti ir mintys apie savižudybę) bei priešiškus (daugiausia agresija, priešinimasis ir pyktis).

Pranešimų apie savižudybės atvejus vartojant agomelatino gauta per mažai, kad būtų galima pagrįstai palyginti agomelatino ir placebo poveikį. Apibendrinti klinikinių tyrimų, kurių metu vartota 25 mg agomelatino dozė, duomenys parodė, kad su savižudybe susijusių reiškinų dažniau pasitaikė

paaugliams (3,1 %), palyginti su suaugusiais (1,2 %), žr. toliau esantį skyrių „Savižudybė ir (arba) mintys apie savižudybę“ ir 4.8 skyrių.

Apibendrintais klinikinių tyrimų duomenimis, apie kepenų nepageidaujamus reiškinius pranešta dažniau paaugliams (6,3 %) palyginus su suaugusiais (1,7 %).

Ilgalaikio saugumo duomenų yra nedaug. Jie apima ilgalaikę patirtį apie poveikį augimui, lytiniam brendimui (žr. 5.1 skyrių) ir pažinimo funkcijai.

Senyviems žmonėms

Agomelatino poveikis 75 metų ir vyresniems pacientams nėra aprašytas, todėl šios amžiaus grupės pacientams agomelatino skirti negalima (taip pat žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Vartojimas senyviems, demencija sergantiems žmonėms

Valdoxan neturėtų būti gydomi didžiosios depresijos epizodai senyviems pacientams, sergantiems demencija, nes Valdoxan saugumas ir veiksmingumas šiai pacientų grupei nenustatytas.

Bipolinis sutrikimas / manija / hipomanija

Valdoxan reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems praeityje yra buvę bipolinio sutrikimo, manijos ar hipomanijos epizodų, ir gydymą juo reikia nutraukti, jeigu pacientui pasireiškia manijos simptomų (žr. 4.8 skyrių).

Savižudybė ir (arba) mintys apie savižudybę

Depresija yra susijusi su minčių apie savižudybę, savęs žalojimo ir savižudybės (su savižudybe siejamų reiškinių) rizikos padidėjimu. Ši rizika išlieka, kol būklė reikšmingai nepagerėja. Pirmąsias kelias gydymo savaites ar ilgiau būklė gali nepagerėti, todėl pacientus reikia atidžiai stebėti, kol būklė pagerės. Remiantis bendrąja klinicine patirtimi, ankstyvuojų sveikimo laikotarpiu savižudybės rizika gali padidėti.

Pacientams, kuriems anksčiau buvo su savižudybe siejamų reiškinių, ir tiems, kurie prieš pradėdami gydymą dažnai galvojo apie savižudybę, yra didesnė mąstymo apie savižudybę ir bandymo žudyti rizika, todėl šiuos pacientus gydymo metu reikia atidžiai stebėti. Placebu kontroliuotų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo suaugę psichikos sutrikimais sergantys pacientai, metaanalizės duomenys parodė, kad jaunesniems kaip 25 metų pacientams vartojant antidepresantus su savižudybe siejamo elgesio rizika yra didesnė, lyginant su placebo.

Gydant pacientus, ypač priklausančius didelės rizikos grupei, būtina atidžiai stebėti gydymo pradžioje ir keičiant dozę. Ligonius (ir jų globėjus) reikia įspėti, kad stebėtų, ar būklė nesunkėja, ar neatsiranda su savižudybe siejamo elgesio ir mąstymo apie savižudybę apraiškų, neįprastų elgesio pokyčių. Pastebėjus minėtus pokyčius, patariama nedelsiant kreiptis į medicinos specialistus.

Derinys su CYP1A2 inhibitoriais (žr. 4.3 ir 4.5 skyrių)

Atsargiai skirti Valdoxan kartu su vidutinio stiprumo CYP1A2 inhibitoriais (pvz., propranololiu, enoksacinu), nes jie gali padidinti agomelatino ekspoziciją.

Laktozės netoleravimas

Valdoxan sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natrio kiekis

Valdoxan tableteje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Galima sąveika, paveikianti agomelatiną

Agomelatiną daugiausia metabolizuoja citochromai P450 1A2 (CYP1A2) (90 %) ir CYP2C9/19 (10 %). Tie vaistiniai preparatai, kurie sąveikauja su šiais izofermentais, gali sumažinti ar padidinti agomelatino biologinį prieinamumą.

Agomelatino metabolizmą žymiai slopina fluvoksaminas, kuris smarkiai slopina CYP1A2 ir vidutiniškai – CYP2C9, todėl 60 kartų (intervalas 12-412) padidėja agomelatino ekspozicija. Todėl negalima kartu su Valdoxan vartoti stiprių CYP1A2 inhibitorių (pvz., fluvoksamino, ciprofloksacino).

Skiriant agomelatiną kartu su estrogenais (vidutinio stiprumo CYP1A2 inhibitoriais), agomelatino ekspozicija padidėja keletą kartų. Nors ir nebuvo specifinių požymių, susijusių su vaisto saugumu gydant 800 pacientų kartu su estrogenais, skirti agomelatiną su kitais vidutinio stiprumo CYP1A2 inhibitoriais (pvz., propranololiu, enoksacinu) reikia atsargiai, kol nebus įgyta daugiau patirties (žr. 4.4 skyrių).

Rifampicinas kaip visų trijų citochromų, kurie dalyvauja agomelatino metabolizme, induktorius gali sumažinti agomelatino biologinį prieinamumą.

Rūkymas indukuoja CYP1A2 ir nustatyta, kad mažina agomelatino biologinį prieinamumą, ypač stipriai rūkantiesiems (≥ 15 cigarečių per parą) (žr. 5.2 skyrių).

Agomelatino galimas poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Agomelatinas *in vivo* nesužadina CYP450 izofermentų. Agomelatinas neslopina *in vivo* CYP1A2 ir CYP450 *in vitro*. Todėl agomelatinas nekeičia vaistinių preparatų, metabolizuojamų CYP 450, ekspozicijos.

Kiti vaistiniai preparatai

I fazės klinikinių tyrimų metu tikslinėje populiacijoje nebuvo pastebėta farmakokinetinės ar farmakodinaminės sąveikos su šiais vaistiniais preparatais, kurie galėjo būti vartojami kartu su Valdoxan: benzodiazepiniais, ličiu, paroksetinu, flukonazolu ir teofilinu.

Alkoholis

Gydantis agomelatinu, alkoholio vartoti nepatariama.

Elektrokonvulsinė terapija (EKT)

Nėra patyrimo vartojant agomelatiną kartu su EKT. Tyrimų su gyvūnais metu nenustatyta traukulių sukeliančių savybių (žr. 5.3 skyrių). Todėl manoma, kad klinikinės pasekmės, kai agomelatino vartojimo metu skiriama EKT, yra mažai tikėtinos.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie agomelatino vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigtis). Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio vaikingumui ar jauniklių atsivedimo eigai, embriono, vaisiaus ar jauniklių raidai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Laikantis atsargumo priemonių, nėštumo metu Valdoxan vartojimo geriau vengti.

Žindymas

Nežinoma, ar agomelatino/ metabolitų išskiriama į motinos pieną. Esami farmakodinamikos ir toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad agomelatino ir jo metabolitų išsiskiria į gyvūnų pieną (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams atmesti negalima. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo Valdoxan.

Vaisingumas

Poveikio reprodukcijai tyrimai su žiurkėmis ir triušiais neparodė agomelatino poveikio vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Agomelatinas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nereikšmingai. Turint omenyje, kad dažnos nepageidaujamos reakcijos yra svaigulys ir mieguistumas, pacientus reikia perspėti, kad tai gali pakenkti gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos dažniausiai buvo lengvos ar vidutinio sunkumo ir pasireiškė per pirmas dvi gydymo savaites. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas, pykinimas ir galvos svaigimas.

Nepageidaujamos reakcijos paprastai būdavo laikinos ir paprastai dėl jų nereikėdavo nutraukti gydymo.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau esančioje lentelėje yra išvardytos nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo stebėtos placebo ar veiksmingu vaistiniu preparatu kontroliuojamųjų tyrimų su suaugusiaisiais metu.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis išvardytas toliau, naudojant tokius sutrikimų dažnio apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Dažnis nebuvo patikslintas pagal placebo.

Organų sistemų klasė	Dažnis	Dažniausiai vartojamas apibrėžimas
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Nerimas Nenormalūs sapnai *
	Nedažnas	Mintys apie savižudybę ar savižudiškas elgesys (žr. 4.4 skyrių)
		Sujaudinimas ir susiję simptomai * (tokie kaip irzlumas ir neramumas)
		Agresija *
		Nakties košmarai *
	Manija ar hipomanija * Šie simptomai taip pat gali pasireikšti ir dėl gretutinės ligos (žr. 4.4 skyrių)	
Sumišimas *		
Retas	Haliucinacijos *	
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Galvos skausmas
	Dažnas	Svaigulys

		Mieguistumas
		Nemiga
	Nedažnas	Migrena
		Parestezija
		Neramių kojų sindromas*
Retas	Akatizija *	
Akių sutrikimai	Nedažnas	Miglotas matymas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Nedažnas	Spengimas ausyse*
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas	Pykinimas
		Viduriavimas
		Vidurių užkietėjimas
		Skausmas pilve
		Vėmimas*
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnas	Padidėjęs ALT ir (ar) AST aktyvumas (klinikiniuose tyrimuose ALT ir (ar) AST aktyvumo padidėjimas, > 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą, stebėtas 1,2 % pacientų, gydytų 25 mg agomelatino per parą, ir 2,6 % pacientų, gydytų 50 mg agomelatino per parą, palyginti su 0,5 % skiriant placebo).
		Nedažnas
	Retas	Hepatitis
		Padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis* (> 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą)
		Kepenų nepakankamumas *(1)
		Gelta *
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nedažnas	Hiperhidrozė
		Egzema
		Niežėjimas *
		Dilgėlinė *
	Retas	Eriteminis bėrimas
		Veido edema ir angioneurozinė edema *
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas	Nugaros skausmas
	Nedažnas	Raumenų skausmai*
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Retas	Šlapimo susilaikymas*
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Nuovargis
Tyrimai	Dažnas	Kūno masės padidėjimas *
	Nedažnas	Kūno masės sumažėjimas *

* Dažnis apskaičiuotas remiantis klinikinių tyrimų duomenimis toms nepageidaujamos reakcijos, apie kurias sužinota gavus spontanių pranešimų.

(1) Pacientams, turintiems kepenų ligų rizikos veiksnių, išimtinai aprašyta nedaugelis atvejų, pasibaigusiu mirtimi arba kepenų transplantacija.

Vaikų populiacija

Dvigubai koduoto, veiksmingu vaistiniu preparatu (fluoksetinu) ir placebo kontroliuoto tyrimo metu agomelatinu buvo gydomi 80 vaikų (nuo 7 iki mažiau nei 12 metų amžiaus) ir 319 paauglių (nuo 12 iki 17 metų amžiaus), sergančių vidutinio sunkumo ar sunkiu didžiosios depresijos sutrikimu.

Apskritai 25 mg agomelatino dozės vartojimo saugumo savybės paaugliams pagrindiniame tyrime (dvigubai koduotoje kontroliuotoje dalyje) buvo panašios į stebėtas suaugusiesiems, išskyrus pykinimą, kuris paaugliams pasireiškė dažniau (13,3 %) nei suaugusiesiems (6,3 %).

Apibendrinti agomelatino klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad apie nepageidaujamus reiškinius ir sunkius nepageidaujamus reiškinius (nepriklausomai nuo juos sukėlusios priežasties) dažniau pranešta paaugliams nei suaugusiesiems (67,2 % palyginti su 60,4 % pacientų, kurie pranešė apie bent vieną nepageidaujamą reiškinį, ir 10,4 % palyginti su 3,5 % pacientų, kurie pranešė apie bent vieną sunkų nepageidaujamą reiškinį).

Apie kepenų nepageidaujamus reiškinius buvo pranešta 6,3 % paauglių, palyginti su 1,7 % suaugusiųjų. Su savižudybe susiję reiškiniai (pavyzdžiui, su savižudybe susijęs elgesys, mintys apie savižudybę, bandymas nusižudyti ir savęs žalojimas) dažniau pasireiškė paaugliams (3,1 %, 6 pacientams pranešta apie 10 reiškinį), palyginti su suaugusiaisiais (1,2 %, 65 pacientams pranešta apie 66 reiškinį) (žr. 4.4 skyrių).

Ilgalaikio 25 mg agomelatino dozės vartojimo paaugliams saugumo duomenų yra nedaug. Jie apima ilgalaikę patirtį apie poveikį augimui, lytiniam brendimui (žr. 5.1 skyrių) ir pažinimo funkcijai.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Duomenų apie agomelatino perdozavimą yra nedaug. Agomelatino perdozavimo patirtis parodė, kad buvo gauta pranešimų apie apsnūdimą, epigastralgiją, mieguistumą, nuovargį, sujaudinimą, nerimą, įtampą, galvos svaigimą, cianozę ar bendrą negalavimą.

Vienas pacientas suvartojęs 2 450 mg agomelatino pasveiko savaime, be širdies ir kraujagyslių sistemos ar biologinių pakeitimų.

Gydymas

Specifinis priešnuodis agomelatinui nežinomas. Perdozavus gydomi klinikiniai simptomai ir pacientas stebimas, kaip įprasta. Rekomenduojamas tolesnis ištyrimas medicinos įstaigoje.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – psichoanaleptikai, kiti antidepresantai. ATC kodas – N06AX22.

Veikimo mechanizmas

Agomelatinas yra melatonerginis MT₁ ir MT₂ receptorių agonistas ir 5-HT_{2C} antagonistas.

Agomelatino prisijungimo prie receptorių tyrimų metu nustatyta, kad agomelatinas neturi poveikio monoamino sunaudojimui ir neturi afiniteto α , β adrenerginiams, histaminerginiams, cholinerginiams, dopaminerginiams ir benzodiazepino receptoriams.

Agomelatinas gyvūnams iš naujo sinchronizuoja cirkadinius ritmus, esant jų sutrikimams. Agomelatinas padidina noradrenalino ir dopamino atsipalaidavimą frontalinėje žievėje ir neveikia ekstraceliulinio serotonino kiekio.

Farmakodinaminis poveikis

Gyvūnų depresijos modeliuose (išmokto bejėgiškumo testas, nevilties testas, lėtinis lengvas stresas), taip pat cirkadinių ritmų desinchronizacijos ir streso bei nerimo modeliuose agomelatino poveikis buvo antidepresinis.

Žmonėms agomelatinas turi pozityvinę fazės atsinaujinimo poveikį; jis sužadina miego paankstinimo fazę, kūno temperatūros sumažėjimą ir melatonino pasireiškimą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas suaugusiems

Agomelatino veiksmingumas ir saugumas gydant didžiosios depresijos epizodus buvo tirtas klinikinėje programoje, kurioje dalyvavo 7 900 pacientų gydytų agomelatinu.

Norint iširti trumpalaikį agomelatino veiksmingumą didžiosios depresijos sutrikimui suaugusiems pacientams skiriant nustatytą dozę ir (arba) didinant titruojamą dozę iki pakankamai veiksmingos, buvo atlikta dešimt placebo kontroliuojamų tyrimų. 6 iš 10 trumpalaikių dvigubai aklų placebo kontroliuojamų tyrimų duomenimis, vartojant 25–50 mg agomelatino, gydymo pabaigoje (praėjus daugiau kaip 6 ar 8 savaitėms) nustatytas reikšmingas agomelatino veiksmingumas. Pagrindinis vertinimo kriterijus buvo HAMD-17 skalės pokytis nuo pradinio vertinimo. Vieno tyrimo metu agomelatino poveikis nesiskyrė nuo placebo, tačiau taikant aktyvią kontrolę paroksetinu arba fluoksetinu, nustatyta, kad jis buvo veiksmingas. Agomelatinas tiesiogiai nebuvo lyginamas su paroksetinu ir fluoksetinu, nes šie lyginamieji preparatai buvo pridėti siekiant užtikrinti bandomųjų tyrimų jautrumą. Atliekant kitus du tyrimus nebuvo galima padaryti išvados, nes vartojamų aktyviai kontrolei paroksetino arba fluoksetino poveikis nesiskyrė nuo placebo. Šiuose klinikiniuose tyrimuose nebuvo leidžiama padidinti nei agomelatino, nei paroksetino ar fluoksetino pradinės dozės, net jei atsakas nebuvo tinkamas.

Sunkesne depresija (pradinis vertinimas HAM-D \geq 25) sergantiems pacientams visų placebo kontroliuojamų tyrimų metu taip pat buvo nustatytas agomelatino veiksmingumas.

Atsako į gydymą agomelatinu dažnis, palyginti su placebo, buvo statistiškai reikšmingai didesnis. Šešiuose iš septynių vaistinio preparato veiksmingumo tyrimų, kuriuose dalyvavo heterogeniškos suaugusių pacientų su depresija populiacijos, buvo nustatyta, kad tiriamasis preparatas buvo veiksmingesnis (2 tyrimai) arba ne mažiau veiksmingas (4 tyrimai), palyginti su SSRI (selektyviaisiais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais) / SNRI (serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriais) (sertralinu, escitalopramu, fluoksetinu, venlafaksinu ar duloksetinu). Antidepresinis poveikis buvo vertintas pagal HAMD-17 skalę kaip pagrindinis arba antrinis vertinimo kriterijus.

Recidyvo prevencijos tyrimas parodė, kad antidepresinis poveikis išliko. Pacientai, kuriems buvo teigiamas poveikis gydant agomelatino 25–50 mg doze vieną kartą per parą 8/10 savaičių, atsitiktiniu būdu buvo parinkti tolesniam gydymui agomelatinu 25–50 mg vieną kartą per parą arba placebo dar 6 mėnesius. Skiriant agomelatino 25–50 mg dozę vieną kartą per parą buvo nustatytas jo statistiškai reikšmingas pranašumas, palyginti su placebo ($p=0,0001$), įvertinant pirmines pasekmes ir depresijos recidyvą, skaičiuojant laiką iki recidyvo. Per tolesnį 6 mėnesių laikotarpį, kai dvigubai aklų būdu buvo skiriamas vartoti agomelatinas ir placebo, recidyvų buvo 22 % agomelatino grupėje ir 47 % placebo grupėje.

Agomelatinas nepaveikė sveikų savanorių dienos budrumo ir atminties. Depresija sergantiems pacientams agomelatino 25 mg dozė padidino gilaus miego lėto bangavimo fazę ir neveikė REM (angl. *Rapid Eye Movement* – greitų akių judesių) miego trukmės. Agomelatino 25 mg taip pat paankstino miego pradžią ir širdies veiklos sulėtėjimą. Kaip įvertino patys pacientai, nuo pirmosios gydymo savaitės labai pagerėjo užmigimas ir miego kokybė, o dienos metu nepasireiškė judesių nevikrumas.

Remiantis duomenimis, gautais atliekant specifinį lyginamąjį lytinės disfunkcijos tyrimą su depresija sergančiais pacientais, pasiekusiais remisijos būseną, nustatyta tokia tendencija, kad vartojant agomelatino lytinė disfunkcija pasireiškia rečiau (statistiškai nereikšmingai), negu vartojant

venlafaksiną, vertinant lytinio potraukio ar orgazmo balus pagal seksualinio poveikio skalę (angl. *Sex Effects Scale (SEFX)*). Tyrimų jungtinės analizės duomenimis, gautais naudojant Arizonos lytinio patyrimo skalę (angl. *Arizona Sexual Experience Scale (ASEX)*), agomelatinas nesukelia seksualinės funkcijos sutrikimų. Sveikiems savanoriams agomelatinas, kitaip nei paroksetinas, nesukėlė lytinės funkcijos pokyčių.

Klinikinių tyrimų metu agomelatinas neturėjo poveikio širdies susitraukimų dažniui ir kraujospūdžiui.

Tiriant pacientus, pasiekusius depresijos remisiją, ir siekiant įvertinti nutraukimo simptomus, remiantis simptomų ir požymių, atsirandančių nutraukus vaisto vartojimą, sąrašu (angl. *Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS)*), agomelatinas nesukėlė nutraukimo sindromo po staigaus gydymo nutraukimo.

Tiriant sveikus savanorius pagal specifinę akivaizdžių analogų skalę ir Narkomanijos tyrimo centro aprašo (angl. *Addiction Research Center Inventory (ARCI)*) 49 sąrašą, agomelatinas nesukelia pripratimo.

Placebu kontroliuojamame 8 savaičių trukmės tyrime, kai buvo skiriama 25-50 mg per parą agomelatiną dozė senyviems (65 metų ir vyresniems) pacientams, sergantiems depresija (N = 222, iš jų 151 buvo gydomas agomelatinu), buvo stebimas statistiškai reikšmingas HAM-D bendrojo įvertinimo (pagrindinės vertinamosios baigties) 2,67 balo skirtumas. Asmenų, kuriems buvo stebėtas teigiamas gydymo atsakas, analizė parodė, kad agomelatiną poveikis viršesnis. Labai senyvo amžiaus pacientams (≥ 75 metų, N = 69, iš jų 48 buvo gydomi agomelatinu) pagerėjimo stebėta nebuvo. Agomelatiną toleravimas senyviems pacientams buvo panašus, kaip ir jaunesnio amžiaus suaugusiems pacientams.

Atliktas specifinis kontroliuojamas 3 savaičių trukmės tyrimas, kuriame dalyvavo didžiosios depresijos sutrikimu sergantys pacientai, kai jiems vartojant paroksetino (SSRI) ar venlafaksino (SNRI) būklė nebuvo pakankamai pagerėjusi. Gydymą šiais antidepresantais pakeitus gydymu agomelatinu atsiranda nutraukimo simptomų, tiek po staigaus, tiek po laipsniško ankstesniojo gydymo SSRI arba SNRI grupės antidepresantu nutraukimo. Šie nutraukimo simptomai gali būti supainioti su nepakankamu agomelatiną poveikiu gydymo pradžioje.

Procentinė pacientų, kuriems pasireiškė bent vienas nutraukimo simptomas per savaitę nuo gydymo SSRI ar SNRI grupės antidepresantu nutraukimo, dalis buvo mažesnė ilgo laipsniško dozės mažinimo (2 savaičių laikotarpiu) grupėje, palyginus su greito laipsniško dozės mažinimo grupe (1 savaitės laikotarpiu) ir staigaus nutraukimo, SSRI arba SNRI grupės antidepresantą pakeičiant kitu preparatu, grupe: atitinkamai 56,1 %, 62,6 % ir 79,8 %.

Vaikų populiacija

Dviejų agomelatiną dozių (10 mg ir 25 mg) veiksmingumas ir saugumas gydant vidutinio sunkumo ir sunkius didžiosios depresijos epizodus, kai depresijos gydymas vien psichoterapija buvo neveiksmingas, buvo įvertintas 12 savaičių trukmės atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto ir placebo kontroliuoto lygiagrečių grupių tyrimo metu (žr. 4.2 skyrių). Siekiant užtikrinti tyrimo jautrumą, papildoma grupė vartojo fluoksetino (10 mg per parą su galimybe dozę koreguoti iki 20 mg per parą).

Pacientams (N = 400; iš jų 80 vaikų nuo 7 iki mažiau nei 12 metų amžiaus ir 320 paauglių nuo 12 iki 17 metų amžiaus), sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia depresija pagal DSM IV, atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta vartoti 10 mg agomelatiną dozę (N = 102, iš jų 81 paauglys), 25 mg agomelatiną dozę (N = 95, iš jų 76 paaugliai), placebo (N = 103, iš jų 82 paaugliai) ir fluoksetino (N = 100, iš jų 81 paauglys).

Prieš įtraukimą pacientai turėjo būti nereagavę į gydymą psichosocialinėmis priemonėmis. Dvigubai koduotu laikotarpiu psichosocialinės konsultacijos buvo taikomos vieną kartą per mėnesį (4, 8 ir 12 savaitėmis).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo koreguotas skirtumas tarp pradinio ir 12 savaitės Atnaujintos vaikų depresijos vertinimo skalės (angl. *Children's Depression Rating Scale – Revised, CDRS-R*) neapdoroto bendrojo įvertinimo, taikant 3 kryptių ANCOVA. Būtinoji įtraukimo į tyrimą sąlyga buvo

neapdorotas įvertinimas ≥ 45 balai. CDRS-R vertinimas buvo atliekamas atrankos vizito metu, įtraukimo metu (0 savaitę) ir vėliau kiekvieno vizito metu (t. y. dvigubai koduotu laikotarpiu: 1, 2, 4, 8 ir 12 savaitėmis).

Svarbiausios antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo Bendrojo klinikinio įvertinimo – ligos sunkumo (angl. *Clinical Global Impression – Severity of Illness*, CGI-S) ir pagerėjimo (angl. *Improvement*, CGI-I) skalių įvertinimas ir Paauglių depresijos vertinimo skalės (angl. *Adolescent Depression Rating Scale*, ADRS) bendrasis įvertinimas.

Dauguma bendrosios populiacijos pacientų buvo moteriškos lyties (62,5 %), amžiaus mediana buvo 14,0 metų (intervalas: 7–17 metų). Daugumai pacientų pasireiškęs depresijos epizodas buvo pirmasis (71,5 %). Pagal DSM-IV-TR kriterijus 61,8 % pacientų epizodas buvo diagnozuotas kaip vidutinio sunkumo, o 38,3 % – kaip sunkus (be psichozės požymių). Vidutinė esamo epizodo trukmė buvo $143,4 \pm 153,2$ dienos, mediana – 96,0 dienos (intervalas nuo 29 iki 1 463 dienų).

Vertinant gretutines ligas, maždaug 6 % visos populiacijos pacientų sirgo generalizuoto nerimo sutrikimu, 7 % – socialinio nerimo sutrikimu ir 2 % – išsiskyrimo nerimo sutrikimu.

Pagrindinės vertinamosios baigties CDRS-R neapdoroto įvertinimo, išreikšto pokyčiu nuo pradinio rodmens iki paskutinio vėlesnio rodmens visos populiacijos pacientams, rezultatai parodė, kad vartojant 25 mg agomelatino dozę, palyginti su placebo, skirtumas tarp grupių buvo 4,22; 95 % PI [0,63; 7,82]. Paauglių pogrupyje apskaičiuotas skirtumas tarp 25 mg agomelatino dozės ir placebo grupių buvo 5,22; (95 % PI [1,03; 9,40]).

Vertinant antrines vertinamasias baigtis Bendrojo klinikinio įvertinimo – ligos sunkumo (angl. *Clinical Global Impression – Severity of Illness*, CGI-S) ir pagerėjimo (angl. *Improvement*, CGI-I) skalių įvertinimą, statistiškai reikšmingų skirtumų tarp visų tiriamųjų grupių nepastebėta. Vidutinis ADRS įvertinimo skirtumas tarp 25 mg agomelatino dozės grupės ir placebo grupės buvo 4,07, 95 % PI [0,68; 7,46].

Užbaigus 12 savaičių dvigubai koduotą laikotarpį, pacientai galėjo dalyvauti neprivalomame atvirajame 21 mėnesio pratęsimo laikotarpyje, vartodami 10 mg arba 25 mg agomelatino dozę. Vis dėlto šis laikotarpis nebuvo suplanuotas kaip atkryčio profilaktikos tyrimas ir visi pacientai vartojo lanksčias agomelatino dozes. Todėl naudingų duomenų apie veiksmingumą ir saugumą po 12 savaičių yra nedaug.

Lytinio subrendimo būklė buvo vertinama pagal *Tanner* stadiją. Nors gauti duomenys yra riboti, jie nerodo agomelatino poveikio vystymuisi pagal *Tanner* stadiją (žr. 4.8 skyrių).

Daugiau informacijos apie saugumą pateikiama 4.4 ir 4.8 skyriuose.

Duomenų apie saugumą ir veiksmingumą vaikų pogrupyje (7–11 metų amžiaus; iš viso 80 pacientų) yra nedaug, nes pacientų skaičius buvo labai mažas (žr. 4.2 skyrių). Vaikų grupėje vidutinis CDRS-R neapdoroto bendrojo įvertinimo vidurkio pokytis trumpalaikės fazės pabaigoje absoliučia verte buvo mažesnis 25 mg agomelatino dozės grupėje ($-17,1 \pm 13,3$), palyginti su placebo grupe ($-19,0 \pm 18,3$).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija ir biologinis prieinamumas

Pavartotas per burną agomelatinas greitai ir gerai (≥ 80 %) absorbuojamas. Absolutus biologinis prieinamumas yra mažas (< 5 % vartojant geriamas terapines dozes) ir atskiriems asmenims ryškiai skiriasi. Biologinis prieinamumas moterų organizme didesnis negu vyrų. Biologinį prieinamumą didina geriamieji kontraceptikai ir mažina rūkymas. Didžiausia koncentracija plazmoje pasiekama per 1–2 valandas.

Sisteminė agomelatino ekspozicija, vartojant terapines dozes, didėja proporcingai dozei. Taikant didesnes dozes atsiranda presisteminio įsotinimo poveikis.

Maistas (įprastinis ar riebus) nekeičia biologinio prieinamumo ir absorbcijos greičio. Labai riebus maistas gali paveikti biologinį prieinamumą ir absorbciją.

Pasiskirstymas

Nusistovėjęs pasiskirstymo tūris yra maždaug 35 l, su plazmos baltymais susijungia 95 % nepriklausomai nuo koncentracijos, šio jungimosi neveikia pacientų amžius ir inkstų funkcijos sutrikimas, tačiau, esant kepenų funkcijos sutrikimui, nesusijungusi frakcija padvigubėja.

Biotransformacija

Išgertas agomelatinas greitai metabolizuojamas daugiausia kepenų CYP1A2 izofermentų. CYP2C9 ir CYP2C19 izofermentai taip pat dalyvauja šiame procese, bet jų vaidmuo mažesnis. Svarbiausi metabolitai, hidroksilintas ir demetilintas agomelatinas nėra aktyvūs, jie greitai sujungiami ir pašalinami į šlapimą.

Eliminacija

Eliminacija vyksta greitai, vidutinis plazmos pusinės eliminacijos laikas yra nuo 1 iki 2 valandų, o klirensas didelis (apie 1100 ml/min.), ir iš esmės eliminuojami metabolitai.

Šalinama daugiausia (80 %) su šlapimu metabolitų pavidalu, o nepakitusios medžiagos šlapime randama nedidelis kiekis.

Pakartotinai pavartojus kinetika nekinta.

Inkstų veiklos sutrikimas

Pacientų, sergančių sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, organizme nebuvo stebėta jokių ypatingų farmakokinetikos parametrų pokyčių (n=8, viena 25 mg dozė), tačiau pacientams, kurių inkstų funkcija smarkiai ar vidutiniškai sutrikusi, preparatą reikia skirti atsargiai, nes klinikinių duomenų apie jo taikymą šiems pacientams yra nedaug (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų veiklos pažeidimas

Specialaus tyrimo metu, dalyvaujant kepenų ciroze sergantiems pacientams, kuriems buvo lengvas (*Child-Pugh* tipas A) ar vidutinio sunkumo (*Child-Pugh* tipas B) kepenų pažeidimas, agomelatino 25 mg ekspozicija gerokai padidėjo, atitinkamai 70 ir 140 kartų, palyginti su savanoriais, kurių kepenų funkcija buvo normali ir kurių amžius, svoris bei rūkymo įpročiai buvo panašūs (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius).

Senyvi žmonės

Farmakokinetikos tyrime, atliktame su senyvais pacientais (≥ 65 metų), nustatyta, kad, skyrus 25 mg Valdoxan dozę, AUC ir Cmax vidurkiai buvo 4 kartus ir 13 kartų didesni ≥ 75 metų pacientams, palyginus su < 75 metų pacientais. Bendras pacientų, vartojusių 50 mg dozę, skaičius buvo per mažas, kad būtų galima daryti kokias nors išvadas. Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Agomelatino farmakokinetika buvo tiriama 60 vaikų ir 166 paaugliams, kuriems buvo skiriamos nuo 1 mg iki 25 mg paros dozės. Dauguma duomenų gauti iš koncentracijos seilėse matavimų, o agomelatino ekspozicija kraujo plazmoje vaikų populiacijoje iš esmės nėra apibūdinta. Kaip ir suaugusiesiems, agomelatino farmakokinetika (FK) skirtingų asmenų organizme reikšmingai skiriasi. Turimi pediatriiniai duomenys rodo reikšmingą ekspozicijos persidengimą palyginti su ekspozicija suaugusiųjų, kurie vartojo 25 mg agomelatino dozę, organizme.

Etninės grupės

Duomenų apie rasės įtaką agomelatino farmakokinetikai nėra.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Duodant dideles dozes pelėms, žiurkėms ir beždžionėms pastebėtas raminamasis poveikis. Duodant dozes nuo 125 mg/kg per parą graužikams, nustatytas didelis CYP2B ir vidutiniškai išreikštas CYP3A sužadinimas, o beždžionėms, duodant 375 mg/kg per parą CYP2B ir CYP3A indukcija buvo nedidelė. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų duomenimis, tiriant graužikus ir beždžiones nepastebėta toksiško poveikio kepenims.

Vaikingų žiurkių organizme agomelatinas pereina per placentą ir patenka į vaisiaus organizmą. Reprodukcijos tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu nenustatyta agomelatino poveikio vaisingumui, embriofetaliniam vystymuisi ir prenataliniam bei postnataliniam vystymuisi.

Atlikus seriją standartinių genotoksiškumo tyrimų *in vitro* ir *in vivo*, mutageninio ar klastogeninio agomelatino poveikio nenustatyta.

Kancerogeniškumo tyrimų metu nustatyta, kad duodant agomelatino dozę 110 kartų didesnę už terapinę, žiurkėms ir pelėms padažnėjo kepenų auglių atveju. Kepenų augliai greičiausiai siejasi su specifinių graužikams fermentų indukcija. Esant didelei ekspozicijai (60 kartų didesnei, nei duodant terapines dozes) žiurkėms dažniau išsivystydavo gerybinės pieno liaukų fibroadenomoms, tačiau ne dažniau nei kontrolinėje grupėje.

Farmakologiniai saugumo tyrimai neparodė kokio nors agomelatino poveikio hERG (žmogaus su Ether à-go-go susijusio geno) srovei ar šunų Purkinje ląstelių veiklos potencialui. Agomelatiną leidžiant į pilvaplėvę iki 128 mg/kg pelėms ir žiurkėms, traukulius sukeliančio poveikio nenustatyta.

Nebuvo pastebėta jokio agomelatino poveikio gyvūnų jauniklių elgsenai, regėjimo ir reprodukinei funkcijoms. Pastebėtas nedidelis, nuo dozės nepriklausomas kūno svorio sumažėjimas, susijęs su farmakologinėmis savybėmis, bei tam tikras nedidelis poveikis patinų reprodukciniam organams, nesant jokio žalingo poveikio su reprodukinei veiklai.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozės monohidratas
Kukurūzų krakmolai
Povidonas (K30)
Karboksietilkrakmolo A natrio druska
Stearino rūgštis
Magnio stearatas
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

Plėvelė

Hipromeliozė
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Glicerolis
Makrogolis (6000)
Magnio stearatas
Titano dioksidas (E171)

Spausdinimo rašale yra šelako, propilenglikolio ir indigokarmino (E132).

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio/PVC lizdinės plokštelės, supakuotos į kartonines dėžutes.
Kalendorinėse pakuotėse yra 14, 28, 56, 84 ir 98 plėvele dengtos tabletės.
100 plėvele dengtų tablečių kalendorinės pakuotės, skirtos gydymo įstaigoms.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2009 m. vasario 19 d.
Paskutinio perregistravimo data 2018 m. gruodžio 12 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2024-05

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJU IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas prieš išleidžiant vaistinį preparatą į šalies rinką įsipareigoja gydytojo vaisto skyrimo vadovo formatą ir turinį suderinti su konkrečios šalies kompetentingomis institucijomis.

Registruotojas įsipareigoja užtikrinti, kad pradėjus platinti vaistą ir jau platinant, visiems gydytojams, galintiems skirti ar vartoti Valdoxan, būtų pateikta mokomoji medžiaga, kurią sudarytų:

- vaistinio preparato charakteristikų santrauka;
- gydytojo vaisto skyrimo vadovas, įskaitant kepenų funkcijos stebėsenos schemą.

Gydytojo vaisto skyrimo vadove turi būti pateikta ši esminė informacija:

- būtinybė informuoti pacientus apie galimą transaminazių kiekio padidėjimo, kepenų pažeidimo ir sąveikos su stipriais CYP 1A2 inhibitoriais (pvz., fluvoksaminu, ciprofloksacinu) riziką;

- būtinybė atlikti kepenų funkcijos tyrimus visiems pacientams prieš pradėdant gydymą ir periodiškai vėliau maždaug po trijų, šešių (ūminės fazės pabaigoje), dvylikos ir dvidešimt keturių savaičių (palaikomosios fazės pabaigoje), ir vėliau, kai kliniškai indikuotina;
- būtinybė visiems pacientams, kuriems dozė yra didinama, atlikti kepenų funkcijos tyrimus tokiu pat dažniu kaip ir pradėdant gydymą;
- nurodymai esant klinikiniam sutrikusios kepenų veiklos simptomams;
- nurodymai esant pakitusiems kepenų funkcijos tyrimams;
- reikiamos atsargumo priemonės, kai gydymas yra skiriamas pacientams, kuriems prieš gydymo pradžią transaminazių kiekis yra padidėjęs (> už viršutinę normalaus lygio ribą ir < 3 kartus didesnis už viršutinę normalaus lygio ribą);
- reikiamos atsargumo priemonės, kai gydymas yra skiriamas pacientams, kuriems yra kepenų pažeidimo rizikos veiksnių, pvz.: nutukimas, antsvoris, nealkoholinės kilmės suriebėjusių kepenų liga, diabetas, alkoholio vartojimo sutrikimas ir (arba) žymus alkoholio suvartojimas arba kartu vartojami vaistiniai preparatai, susiję su kepenų pažeidimo rizika;
- kontraindikacijos skirti pacientams, kuriems sutrikusi kepenų veikla (pvz., sergantiems ciroze ar aktyvia kepenų liga);
- kontraindikacijos skirti pacientams, kurių serumo transaminazių aktyvumas daugiau kaip 3 kartus viršija viršutinę normalių reikšmių ribą;
- kontraindikacijos skirti pacientams, kuriems kartu yra skiriami stiprūs CYP1A2 inhibitoriai.

Registruotojas pacientams skirtos brošiūros formatą ir turinį turi suderinti su valstybės narės nacionaline kompetentingąja institucija.

Registruotojas turi užtikrinti, kad visi gydytojai, kurie tikėtina galės išrašyti ar skirti Valdoxan, būtų aprūpinti pacientams skirtomis brošiūromis, kad jas dalytų pacientams, kuriems skirtas šis vaistinis preparatas.

Pacientams skirtoje brošiūroje turi būti pateikta ši esminė informacija:

- informacija apie kepenų reakcijų pasireiškimo riziką ir kepenų sutrikimų klininius požymius;
- kepenų funkcijos stebėsenos schemos nurodymai;
- kraujo tyrimų skyrimo priminimas.