

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Valdoxan 25 mg comprimate filmate

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Un comprimat filmat conține agomelatină 25 mg.

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 61,8 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat.

Comprimate filmate ovale, cu lungime de 9,5 mm și lățime de 5,1 mm, de culoare galben-portocalie, cu sigla companiei imprimată în albastru, pe una din fețe.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Valdoxan este indicat în tratamentul episoadelor depresive majore la adulți.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

#### Doze

Doza recomandată este de 25 mg odată pe zi, administrată oral, seara la culcare.

Dacă după două săptămâni de tratament nu apare nici o ameliorare a simptomelor, doza poate fi crescută la 50 mg odată pe zi, adică două comprimate de 25 mg administrate împreună, seara la culcare.

Decizia de creștere a dozei trebuie să ia în considerare și riscul mai mare de creștere a transaminazelor. Orice creștere a dozei la 50 mg trebuie efectuată pe baza evaluării individuale a raportului beneficiu/risc pentru fiecare pacient și cu respectarea strictă a monitorizării funcției hepatice.

Trebuie efectuate teste pentru evaluarea funcției hepatice tuturor pacienților înainte de începerea tratamentului. Tratamentul nu trebuie inițiat dacă valorile transaminazelor depășesc de 3 ori limita superioară a valorilor normale (vezi pct. 4.3 și 4.4). Pe parcursul tratamentului, valorile transaminazelor trebuie monitorizate periodic, după aproximativ 3 săptămâni, 6 săptămâni (sfârșitul perioadei acute), 12 săptămâni și 24 săptămâni (sfârșitul perioadei de întreținere), iar apoi de câte ori este indicat din punct de vedere clinic (vezi și pct.4.4). Tratamentul trebuie întrerupt dacă valorile transaminazelor depășesc de 3 ori limita superioară a valorilor normale (vezi pct. 4.3 și 4.4).

La creșterea dozei, trebuie efectuate din nou teste pentru evaluarea funcției hepatice, cu aceeași frecvență ca în cazul inițierii tratamentului.

#### *Durata tratamentului*

Pacienții cu depresie trebuie tratați o perioadă suficientă de cel puțin 6 luni, pentru a fi siguri de dispariția simptomelor.

### *Înlocuirea tratamentului cu un antidepressiv din clasa SSRI/SNRI cu agomelatină*

Pacienții pot prezenta simptome de întrerupere după oprirea tratamentului cu un medicament antidepressiv din clasa SSRI/SNRI.

Pentru a evita acest lucru, trebuie consultat rezumatul caracteristicilor produsului al medicamentelor actuale din clasa SSRI/SNRI pentru informații privind întreruperea tratamentului. Tratamentul cu agomelatină poate fi început imediat, odată cu scăderea treptată a dozei de medicament din clasa SSRI/SNRI (vezi pct. 5.1).

### *Întreruperea tratamentului*

Pentru a întrerupe tratamentul nu este necesară reducerea treptată a dozei.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Eficacitatea și siguranța agomelatinei (25–50 mg pe zi) au fost stabilite la pacienții vârstnici cu depresie (< 75 ani). Nu există efect confirmat la pacienții  $\geq 75$  ani. Prin urmare, agomelatina nu trebuie utilizată la pacienții din această grupă de vârstă (vezi pct. 4.4 și 5.1). Nu este necesară ajustarea dozei în corelație cu vârsta (vezi pct. 5.2).

#### *Insuficiență renală*

Nu s-au observat modificări semnificative ale parametrilor farmacocinetici ai agomelatinei la pacienții cu insuficiență renală severă. Cu toate acestea, sunt disponibile doar date clinice limitate privind utilizarea agomelatinei la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă și episoade depresive majore. Prin urmare, se recomandă precauție la prescrierea agomelatinei acestor pacienți.

#### *Insuficiență hepatică*

Agomelatina este contraindicată pacienților cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea agomelatinei la copii cu vârsta peste 2 ani pentru tratamentul episoadelor depresive majore nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.4).

Agomelatina nu este indicată la copiii nou-născuți până la vârsta de 2 ani pentru tratamentul episoadelor depresive majore.

### Mod de administrare

Administrare orală.

Valdoxan comprimate filmate se poate administra cu sau fără alimente.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență hepatică (de exemplu ciroză sau boală hepatică activă) sau valori ale transaminazelor care depășesc de 3 ori limita superioară a valorilor normale (vezi pct.4.2 și 4.4).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici de CYP1A2 (de exemplu fluvoxamină, ciprofloxacina) (vezi pct. 4.5).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Monitorizarea funcției hepatice

La pacienții tratați cu agomelatină după punerea pe piață au fost raportate cazuri de afectare hepatică, inclusiv insuficiență hepatică (în mod excepțional, au fost raportate câteva cazuri cu rezultat letal sau de transplant hepatic la pacienții cu factori de risc pentru afectare hepatică), creșterea enzimelor hepatice cu mai mult de 10 ori peste limita superioară a valorilor normale, hepatită și icter (vezi pct. 4.8). Majoritatea cazurilor au apărut pe parcursul primei luni de tratament. Afectarea hepatică este

predominant de tip hepatocelular cu valori crescute ale transaminazelor care revin de obicei la normal după întreruperea tratamentului cu agomelatină.

**Se recomandă precauție înainte de începerea tratamentului și trebuie efectuată supravegherea atentă a tuturor pacienților pe parcursul tratamentului, în special dacă sunt prezenți factori de risc pentru afectare hepatică sau dacă se utilizează concomitent medicamente asociate cu riscul de afectare hepatică.**

#### *Înainte de începerea tratamentului*

Tratamentul cu Valdoxan trebuie prescris numai după o evaluare atentă a beneficiilor și riscurilor pentru pacienții cu factori de risc pentru afectare hepatică, de exemplu:

- pacienți obezi/supraponderali/cu steatoză hepatică non-alcoolică, pacienți cu diabet zaharat,
- pacienți cu tulburare determinată de consumul de alcool etilic și/sau pacienți care consumă cantități excesive de alcool etilic

sau pacienți care sunt tratați concomitent cu medicamente asociate cu riscul de afectare hepatică.

Trebuie efectuate teste inițiale pentru evaluarea funcției hepatice tuturor pacienților, iar tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții cu valori inițiale ale ALT și/sau AST > 3 ori limita superioară a valorilor normale (vezi pct. 4.3). Se recomandă precauție atunci când Valdoxan este administrat pacienților cu valori crescute ale transaminazelor înainte de tratament (> limita superioară a valorilor normale și ≤ de 3 ori limita superioară a valorilor normale).

#### ● Frecvența testării funcției hepatice

- înainte de inițierea tratamentului

- și apoi:

- după aproximativ trei săptămâni
- după aproximativ șase săptămâni (sfârșitul perioadei acute)
- după aproximativ douăsprezece săptămâni și douăzeci și patru săptămâni (sfârșitul perioadei de întreținere)
- ulterior, de câte ori este indicat din punct de vedere clinic

- la creșterea dozei, trebuie efectuate din nou teste pentru evaluarea funcției hepatice, cu aceeași frecvență ca în cazul inițierii tratamentului.

Pentru fiecare pacient cu valori crescute ale transaminazelor trebuie repetată testarea funcției hepatice în decurs de 48 ore.

#### *În timpul tratamentului*

Tratamentul cu Valdoxan trebuie întrerupt imediat:

- dacă pacientul prezintă simptome sau semne care sugerează disfuncție hepatică (cum sunt urină hipercromă, scaune decolorate, icter cutanat/al conjunctivelor, durere la nivelul etajului abdominal superior drept, fatigabilitate nou-apărută susținută și inexplicabilă).
- dacă creșterea valorilor transaminazelor depășește de 3 ori limita superioară a valorilor normale.

Ulterior întreruperii tratamentului cu Valdoxan, testarea funcției hepatice trebuie repetată până când valorile transaminazelor revin la normal.

#### Utilizarea la copii și adolescenți

Valdoxan nu este recomandat pentru tratamentul depresiei la pacienții cu vârsta sub 18 ani deoarece siguranța și eficacitatea Valdoxan nu au fost stabilite la această grupă de vârstă. În studiile clinice la copii și adolescenți tratați cu alte antidepresive, comportamentul de tip suicidar (tentative de suicid și idei suicidare) și ostilitatea (predominant agresivitatea, comportamentul contrastant și furia) au fost observate mai frecvent comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (vezi pct. 4.2).

#### Vârșnici

Efectul agomelatinei nu este confirmat pentru pacienții  $\geq 75$  ani, prin urmare, agomelatina nu trebuie utilizată de către pacienții din această grupă de vârstă (vezi pct. 4.2 și 5.1).

#### Utilizarea la vârstnici cu demență

Valdoxan nu trebuie utilizat pentru tratamentul episoadelor depresive majore la pacienții vârstnici cu demență, deoarece siguranța și eficacitatea Valdoxan nu au fost stabilite la această categorie de pacienți.

#### Tulburarea bipolară/mania/hipomania

Valdoxan trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu istoric de tulburare bipolară, manie sau hipomanie, iar tratamentul trebuie întrerupt dacă pacienții prezintă simptome maniacale (vezi pct. 4.8).

#### Suicidul/ideile suicidare

Depresia este asociată cu un risc crescut de idei suicidare, autovătămare și suicid (comportament suicidar). Riscul persistă până la ameliorarea semnificativă a simptomelor. Deoarece este posibil ca ameliorarea să nu se producă în primele săptămâni de tratament, pacienții trebuie supravegheați îndeaproape până la obținerea ameliorării. Experiența clinică a demonstrat că riscul de suicid poate crește în primele stadii ale însănătoșirii.

Pacienții cu antecedente de comportament suicidar sau cei care exprimă idei suicidare semnificative anterior începerii tratamentului sunt cunoscuți a avea un risc crescut de idei suicidare sau tentative de suicid, și trebuie monitorizați atent în timpul tratamentului. O meta-analiză a studiilor clinice controlate cu placebo, efectuate cu medicamente antidepresive la pacienți adulți cu tulburări psihice a arătat un risc crescut de comportament suicidar la pacienții cu vârsta sub 25 ani tratați cu antidepresive, comparativ cu cei tratați cu placebo.

Supravegherea atentă a pacienților, și în special a celor cu risc crescut, trebuie să însoțească tratamentul mai ales la începutul acestuia și după fiecare modificare a dozelor. Pacienții (și persoanele care îi îngrijesc) trebuie atenționați despre necesitatea urmării oricărei agravări a stării clinice, a comportamentului suicidar sau ideilor suicidare și a oricărei modificări neobișnuite de comportament, și sfătuiți să solicite imediat ajutor medical dacă apar aceste simptome.

#### Asocierea cu inhibitori CYP1A2 (vezi pct.4.3 și 4.5)

Se recomandă precauție la prescrierea Valdoxan în asociere cu inhibitori moderați de CYP1A2 (cum ar fi propranolol, enoxacină) deoarece poate crește expunerea agomelatinei.

#### Intoleranța la lactoză

Valdoxan conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### Natriemia

Valdoxan conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pentru un comprimat, adică practic ”nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Interacțiuni care pot afecta agomelatina

Agomelatina este metabolizată în principal de către citocromul P450 1A2 (CYP1A2) (90%) și de către CYP2C9/19 (10%). Medicamentele care interacționează cu aceste izoenzime pot crește sau scădea biodisponibilitatea agomelatinei.

Fluvoxamina, un inhibitor puternic al CYP1A2 și inhibitor moderat al CYP2C9, inhibă semnificativ metabolismul agomelatinei ducând la o creștere de 60 ori (pe o scară între 12-412) a expunerii la agomelatină.

Prin urmare, administrarea concomitentă de Valdoxan și inhibitori puternici de CYP1A2 (cum sunt fluvoxamina și ciprofloxacina) este contraindicată.

Administrarea concomitentă a agomelatinei cu estrogeni (inhibitori moderați ai CYP1A2) duce la o creștere de câteva ori a expunerii la agomelatină. Deși nu a existat nici un semnal de alarmă specific la cei 800 pacienți tratați concomitent cu estrogeni, se recomandă precauție la prescrierea concomitentă de agomelatină și alți inhibitori moderați ai CYP1A2 (cum sunt propranolol, enoxacină), până la apariția unor date suplimentare (vezi pct.4.4).

Rifampicina, un inductor al tuturor celor trei citocromi implicați în metabolizarea agomelatinei, poate scădea biodisponibilitatea agomelatinei.

Fumatul induce citocromul CYP1A2 și s-a demonstrat că scade biodisponibilitatea agomelatinei, în special la fumătorii înrăiți ( $\geq 15$  țigări/zi) (vezi pct. 5.2).

### Efectul potențial al agomelatinei asupra altor medicamente

*In vivo*, agomelatina nu induce izoenzimele CYP450. Agomelatina nu inhibă CYP1A2 *in vivo* și nici celelalte izoenzime ale CYP450 *in vitro*. Prin urmare, agomelatina nu va modifica expunerea la medicamentele metabolizate de către CYP450.

### Alte medicamente

Pe parcursul studiilor clinice de fază I nu s-au evidențiat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice cu medicamente care ar putea fi administrate în asociere cu Valdoxan, la populația țintă: benzodiazepine, litiu, paroxetină, fluconazol și teofilină.

### Alcool etilic

Nu se recomandă consumul de alcool etilic în timpul tratamentului cu agomelatină.

### Terapia electroconvulsivantă (TEC)

Nu sunt disponibile date cu privire la utilizarea concomitentă de agomelatină și TEC. Studiile la animale nu au demonstrat proprietăți proconvulsivante (vezi pct. 5.3). Prin urmare, consecințele clinice ale tratamentului TEC administrat concomitent cu agomelatina sunt considerate puțin probabile.

### Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Datele provenite din utilizarea agomelatinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini). Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Valdoxan în timpul sarcinii.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă agomelatina/metaboliții acesteia se excretă în laptele matern. Datele farmacodinamice/toxicologice la animale au evidențiat excreția agomelatinei/metaboliților acesteia în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de

a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Valdoxan având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

### Fertilitatea

Studiile privind reproducerea la șobolan și iepure nu au evidențiat efecte ale agomelatinei asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Agomelatina are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Având în vedere că amețelile și somnolența reprezintă reacții adverse frecvente, pacienții trebuie atenționați în privința capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

În general, reacțiile adverse au fost ușoare sau moderate și au apărut în primele două săptămâni de tratament. Cele mai frecvente reacții adverse au fost cefaleea, greața și amețelile. Aceste reacții adverse au fost de regulă tranzitorii și, în general, nu au necesitat întreruperea tratamentului.

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse observate în studiile clinice controlate cu placebo și în studiile cu control activ.

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Frecvența nu a fost corectată pentru placebo.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Termen utilizat
Tulburări psihice	Frecvente	Anxietate
		Vise neobișnuite*
	Mai puțin frecvente	Idei suicidare sau comportament suicidar (vezi pct. 4.4)
		Agitație și simptome asociate* (cum sunt iritabilitatea și neliniștea)
		Agresivitate*
		Coșmaruri*
	Rare	Manie/hipomanie* Aceste simptome pot fi cauzate de asemenea și de afecțiuni subiacente (vezi pct. 4.4).
Stare confuzională*		
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Amețeli
		Somnolență
		Insomnie
	Mai puțin frecvente	Migrene
		Parestezii
	Rare	Sindromul picioarelor neliniștite* Acatizie

Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Tinitus*
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Greață
		Diaree
		Constipație
		Dureri abdominale
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Valori crescute ale ALT și/sau AST (în studiile clinice, au fost observate creșteri >3 ori limita superioară a valorilor normale pentru ALT și/sau AST la 1,2% dintre pacienții cu agomelatină 25 mg pe zi și la 2,6% dintre pacienții cu agomelatină 50 mg pe zi comparativ cu 0,5% pentru placebo).
		Valori crescute ale gamma-glutamyltransferazei* (GGT) (>3 ori limita superioară a valorilor normale)
	Rare	Hepatită
		Valori crescute ale fosfatazei alcaline* (>3 ori limita superioară a valorilor normale)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Eczeme
		Hiperhidroză
		Prurit*
		Urticarie*
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Dureri lombare
	Mai puțin frecvente	Mialgie*
Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare	Retenție urinară*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Fatigabilitate
Investigații diagnostice	Frecvente	Creștere a greutateii corporale*
	Mai puțin frecvente	Scădere a greutateii corporale*

\*Frecvența calculată din studii clinice pentru reacțiile adverse semnalate în urma raportării spontane  
(1) În mod excepțional, au fost raportate câteva cazuri cu rezultat letal sau de transplant hepatic la pacienții cu factori de risc hepatici.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

### Simptome



Datele privind supradozajul cu agomelatină sunt limitate. Experiența privind supradozajul cu agomelatină a evidențiat că au fost raportate epigastralgi, somnolență, fatigabilitate, agitație, anxietate, stare de tensiune, amețeli, cianoză sau stare de indispoziție.

O persoană care a ingerat agomelatină 2.450 mg s-a recuperat spontan, fără modificări cardiovasculare și biologice.

### Abordare terapeutică

Nu se cunoaște niciun antidot specific pentru agomelatină. Abordarea supradozajului constă în tratarea simptomelor clinice și supravegherea de rutină. Se recomandă monitorizarea pacientului într-o secție de specialitate.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Psihoanaleptice, alte antidepresive. Cod ATC: N06AX22.

#### Mecanism de acțiune

Agomelatina este un agonist melatoninergic (receptorii MT<sub>1</sub> și MT<sub>2</sub>) și un antagonist al receptorilor 5-HT<sub>2C</sub>. Studiile de afinitate indică faptul că agomelatina nu are niciun efect asupra recaptării de monoamine și nicio afinitate față de receptorii alfa și beta adrenergici, histaminergici, colinergici, dopaminergici și ai benzodiazepinelor.

Agomelatina resincronizează ritmul circadian la modelele animale care prezintă afectarea ritmului circadian.

Agomelatina intensifică eliberarea dopaminei și noradrenalinei în cortexul frontal și nu influențează concentrațiile extracelulare de serotonină.

#### Efecte farmacodinamice

Agomelatina a demonstrat un efect de tip antidepresiv la modelele animale de depresie (testul de neajutorare învățată, testul de disperare, testul de stres cronic ușor), precum și la modelele cu ritm circadian desincronizat și la cele legate de stres și anxietate.

La om, agomelatina are proprietăți pozitive asupra schimbării fazelor; induce o fază avansată de somn, favorizează scăderea temperaturii corporale și secreția de melatonină.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța agomelatinei în cazul episoadelor depresive majore au fost studiate în cadrul unui program clinic care a inclus 7900 pacienți tratați cu agomelatină.

S-au efectuat 10 studii clinice, controlate placebo, pentru a investiga eficacitatea pe termen scurt a agomelatinei în tulburările depresive majore la adulți, cu doze fixe și/sau cu creșterea treptată a dozelor. La sfârșitul tratamentului (peste 6 sau 8 săptămâni), s-a demonstrat eficacitatea semnificativă a agomelatinei 25-50 mg în 6 dintre cele 10 studii pe termen scurt, dublu-orb, controlate placebo.

Obiectivul primar a fost modificarea scorului HAMD-17 față de momentul inițial. În 2 dintre studii, agomelatina nu a reușit să se diferențieze de placebo, dar paroxetina sau fluoxetina, comparatorii activi, au demonstrat sensibilitatea analizei. Agomelatina nu a fost comparată direct cu paroxetina și fluoxetina deoarece acești comparatori au fost adăugați pentru a se asigura sensibilitatea analizei studiilor. În alte 2 studii nu s-a putut trage nici o concluzie, deoarece comparatorii activi, paroxetina sau fluoxetina, nu au reușit să se diferențieze de placebo. Cu toate acestea, în studiile respective, nu a fost permisă creșterea dozei inițiale de agomelatină, paroxetină sau fluoxetină, chiar dacă răspunsul la tratament nu a fost corespunzător.

De asemenea, eficacitatea a fost observată la pacienți cu depresie mai severă (HAM-D inițial  $\geq 25$ ) în toate studiile controlate placebo pozitive.

Din punct de vedere statistic, rata de răspuns a fost semnificativ mai mare pentru agomelatină comparativ cu placebo.

Superioritatea (2 studii) sau non-inferioritatea (4 studii) față de SSRI/SNRI (sertralină, escitalopram, fluoxetină, venlafaxină sau duloxetină) a fost demonstrată în 6 dintre cele 7 studii de eficacitate, la grupe heterogene de pacienți adulți cu depresie. Efectul antidepresiv a fost evaluat cu ajutorul scorului HAMD-17, atât ca obiectiv primar cât și secundar.

Menținerea eficacității antidepresive a fost demonstrată într-un studiu de prevenire a recăderii.

Pacienții dintr-un studiu clinic deschis cu agomelatină 25-50 mg o dată pe zi, care au răspuns după 8/10 săptămâni de tratament acut, au fost randomizați fie pentru tratament cu agomelatină 25-50 mg o dată pe zi, fie pentru tratament cu placebo, pentru următoarele 6 luni. Agomelatina 25-50 mg o dată pe zi a demonstrat o superioritate semnificativă statistic față de placebo ( $p=0,0001$ ) în ceea ce privește criteriul principal de evaluare, prevenirea reapariției depresiei măsurată ca intervalul de timp până la reapariția bolii. În acest studiu clinic dublu-orb, incidența reapariției bolii pe parcursul celor 6 luni de urmărire a fost de 22% pentru agomelatină și de 47% pentru placebo.

La voluntarii sănătoși, agomelatina nu influențează vigilența diurnă sau memoria. La pacienții cu depresie, tratamentul cu agomelatină 25 mg a crescut somnul cu unde lente fără modificarea cantității de somn REM (Rapid Eye Movement) sau a latenței REM. De asemenea, agomelatina 25 mg a redus timpul până la instalarea somnului și atingerea frecvenței cardiace minime. Conform aprecierii pacienților, instalarea somnului și calitatea acestuia au fost îmbunătățite semnificativ din prima săptămână de tratament, fără alterarea capacităților diurne.

Într-un studiu comparativ specific care a evaluat disfuncția sexuală la pacienții depresivi aflați în remisiune, s-a înregistrat o tendință numerică (nesemnificativă statistic) către mai puține disfuncții sexuale emergente pentru agomelatină comparativ cu venlafaxina, conform evaluării pe scala Sex Effects Scale (SEXFX) pentru excitare și orgasm. Analiza combinată a studiilor care au folosit scala Arizona Sexual Experience (ASEX) a arătat că agomelatina nu a fost asociată cu disfuncții sexuale. La voluntarii sănătoși, agomelatina a păstrat funcția sexuală comparativ cu paroxetina.

În studiile clinice, agomelatina a avut efect neutru asupra frecvenței cardiace și tensiunii arteriale.

Într-un studiu de evaluare a simptomelor de întrerupere cu ajutorul listei Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS) efectuat la pacienții cu depresie în remisiune, agomelatina nu a indus sindromul de întrerupere după întreruperea bruscă a tratamentului.

Valdoxan nu induce dependență, conform măsurărilor efectuate la voluntari sănătoși pe o scală analog vizuală specifică sau pe lista 49 a Addiction Research Center Inventory (ARCI).

Un studiu cu durata de 8 săptămâni, controlat placebo, efectuat cu agomelatină 25-50 mg pe zi la pacienți vârstnici cu depresie ( $\geq 65$  ani,  $N=222$ , dintre care 151 cu agomelatină), a demonstrat o diferență semnificativă statistic de 2,67 puncte a scorului HAM-D total, rezultatul primar. Analiza ratei de răspuns a fost în favoarea agomelatinei. Nu s-a observat nicio îmbunătățire la pacienții foarte vârstnici ( $\geq 75$  ani,  $N=69$ , dintre care 48 cu agomelatină). Tolerabilitatea agomelatinei la pacienții vârstnici a fost comparabilă cu cea observată la adulții mai tineri.

Un studiu cu durata de 3 săptămâni, controlat, specific, a fost efectuat la pacienți cu tulburare depresivă majoră insuficient ameliorată în urma tratamentului cu paroxetină (un SSRI) sau venlafaxină (un SNRI). Atunci când aceste antidepresive au fost înlocuite cu agomelatină, au apărut simptome de întrerupere după oprirea tratamentului cu SSRI sau SNRI, atât în cazul întreruperii bruște cât și în cazul scăderii treptate a tratamentului anterior. Aceste simptome de întrerupere pot fi confundate cu absența efectului terapeutic precoce al agomelatinei.

Procentul pacienților care au avut cel puțin un simptom de întrerupere la o săptămână după oprirea tratamentului cu SSRI/SNRI a fost mai mic în grupul cu perioadă lungă de scădere a dozei (întreruperea treptată a SSRI/SNRI anterior în decurs de 2 săptămâni) decât în grupul cu perioadă scurtă de scădere a dozei (întreruperea treptată a SSRI/SNRI anterior în decurs de 1 săptămână) și în grupul cu substituție bruscă (întrerupere bruscă a tratamentului): 56,1%, 62,6% și, respectiv, 79,8%.

## Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu agomelatină la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul episoadelor depresive majore (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție și biodisponibilitate

Agomelatina este rapid și bine absorbită ( $\geq 80\%$ ) după administrare orală. Biodisponibilitatea absolută este mică ( $< 5\%$  la doze terapeutice orale), iar variabilitatea interindividuală este semnificativă. Biodisponibilitatea este mai mare la femei decât la bărbați. Biodisponibilitatea crește la administrarea de contraceptive orale și scade la fumat. Concentrația plasmatică maximă este atinsă în 1-2 ore de la administrare.

În intervalul dozelor terapeutice, expunerea sistemică la agomelatină crește proporțional cu doza. La doze mai mari apare o saturare a efectului de prim pasaj hepatic. Ingestia de alimente (alimente standard sau alimente bogate în grăsimi) nu modifică biodisponibilitatea sau rata absorbției. Variabilitatea crește cu consumul de alimente bogate în grăsimi.

### Distribuție

Volumul de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 35 l; legarea de proteinele plasmatică este de 95% indiferent de concentrație și nu se modifică cu vârsta sau la pacienții cu insuficiență renală, însă fracția liberă este dublă la pacienții cu insuficiență hepatică.

### Metabolizare

După administrare orală, agomelatina este metabolizată rapid în principal de către citocromul hepatic CYP1A2; izoenzimele CYP2C9 și CYP2C19 au o contribuție minoră în metabolizare. Principalii metaboliți, agomelatina hidroxilată și demetilată, nu sunt activi și sunt rapid conjugați și eliminați prin urină.

### Eliminare

Eliminarea este rapidă; timpul de înjumătățire plasmatică mediu este între 1 și 2 ore, iar clearance-ul este crescut (aproximativ 1100 ml/min) și esențial metabolic. Excreția se face în principal pe calea urinară (80%) sub formă de metaboliți, în timp ce excreția urinară a compusului nemodificat este neglijabilă. Cinetica nu se modifică după administrare repetată.

### Insuficiență renală

Nu s-au observat modificări semnificative ale parametrilor farmacocinetici la pacienții cu insuficiență renală severă (n=8, doză unică de 25 mg), dar se recomandă precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă deoarece la această grupă de pacienți datele clinice disponibile sunt limitate (vezi pct.4.2).

### Insuficiență hepatică

Într-un studiu specific efectuat la pacienți cirofici cu insuficiență hepatică cronică ușoară (Child-Pugh tip A) sau moderată (Child-Pugh tip B), expunerea la agomelatină 25 mg a fost semnificativ crescută (de 70 ori și, respectiv, de 140 ori) comparativ cu voluntarii-pereche (ca vârstă, greutate, obiceiul de a fuma) cu funcție hepatică normală (vezi pct.4.2, 4.3 și 4.4).

### Vârșnici

Într-un studiu de farmacocinetică efectuat la pacienți vârstnici ( $\geq 65$  ani) s-a demonstrat că, la doza de 25 mg, ASC medie și  $C_{max}$  medie au fost de aproximativ 4 ori și, respectiv, 13 ori mai mari pentru pacienții cu vârsta  $\geq 75$  ani, comparativ cu pacienții cu vârsta  $< 75$  ani. Numărul total al pacienților care au primit doza de 50 mg a fost prea mic pentru a putea trage o concluzie. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

### Grupe etnice

Nu există date privind influența rasei asupra farmacocineticii agomelatinei.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Efectele sedative au fost observate la șoareci, șobolani și maimuțe, după administrare unică și repetată în doze mari.

La rozătoare s-a observat o inducție marcată a CYP2B și o inducție moderată a CYP1A și CYP3A începând de la 125 mg/kg și zi, în timp ce la maimuțe inducția a fost mai ușoară pentru CYP2B și CYP3A la 375 mg/kg și zi. În studiile de toxicitate după doză repetată nu s-a evidențiat hepatotoxicitate la rozătoare și maimuțe.

Agomelatina traversează placentă și se regăsește la fetele femelelor de șobolani gestante.

Studiile privind funcția de reproducere la șobolani și iepuri nu au demonstrat niciun efect al agomelatinei asupra fertilității, dezvoltării embrio-fetale și dezvoltării pre- și post-natale.

O serie de evaluări standard *in vivo* și *in vitro* privind genotoxicitatea au evidențiat lipsa potențialului mutagen sau clastogen al agomelatinei.

În studiile de carcinogenitate, agomelatina a indus o creștere a incidenței tumorilor hepatice la șobolan și la șoarece, la o doză de cel puțin 110 ori mai mare decât doza terapeutică la om. Tumorile hepatice sunt, cel mai probabil, legate de inducția enzimatică specifică a rozătoarelor. Frecvența fibroadenoamelor mamare benigne observate la șobolani a crescut odată cu creșterea epunerii (de 60 ori față de expunerea la doză terapeutică), dar s-a menținut la nivelul celei din grupul de control.

Studiile farmacologice de siguranță au demonstrat absența efectelor agomelatinei asupra curentului hERG (human Ether à-go-go Related Gene) sau a potențialului de acțiune al celulelor Purkinje la câine. Agomelatina nu a demonstrat proprietăți proconvulsivante la doze intraperitoneale de până la 128 mg/kg la șoareci și șobolani.

Nu s-au observat efecte ale agomelatinei asupra performanțelor comportamentale, a funcției vizuale și de reproducere la animalele tinere. S-au înregistrat scăderi ușoare ale greutatei corporale independente de doză, corelate cu proprietățile farmacologice și unele efecte minore asupra aparatului reproducător la masculi, fără afectarea performanțelor de reproducere.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Povidonă K 30 (K30)

Amidonglicolat de sodiu tip A

Acid stearic

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

#### Film

Hipromeloză  
Oxid galben de fer (E172)  
Glicerol  
Macrogol (6000)  
Stearat de magneziu  
Dioxid de titan (E171)

Cerneală de inscripționare care conține șelac, propilenglicol și lac de aluminiu-indigo carmin (E132).

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din Al/PVC ambalate în cutii de carton.

Cutii cu blistere tip calendar conținând 14, 28, 56, 84 și 98 comprimate filmate.

Cutii cu blistere tip calendar conținând 100 comprimate filmate pentru uz spitalicesc.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale la eliminare.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Franța

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/499/002  
EU/1/08/499/003  
EU/1/08/499/005  
EU/1/08/499/006  
EU/1/08/499/007  
EU/1/08/499/008

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 19 Februarie 2009

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 12 decembrie 2018

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

**LL/AAAA**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia, publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Deținătorul Autorizației de punere pe piață va agree împreună cu Autoritatea Competentă Națională forma și conținutul ghidului de prescriere pentru medici, înaintea lansării în Statul Membru.

Deținătorul Autorizației de punere pe piață va asigura că, la punerea pe piață și după punerea pe piață, toți medicii care pot prescrie sau utiliza Valdoxan vor primi materialul educațional actualizat, care va conține următoarele informații:

- Rezumatul Caracteristicilor Produsului;
- Ghidul de prescriere al medicului, incluzând o schemă de monitorizare a funcției hepatice.

Ghidul de prescriere al medicului trebuie să conțină următoarele mesaje cheie:



- Necesitatea de informare a pacienților despre riscul potențial de creștere a valorilor transaminazelor, riscul de afectare hepatică și interacțiunile cu inhibitorii puternici ai CYP1A2 (de exemplu, fluvoxamina, ciprofloxacina);
- Necesitatea de a efectua teste ale funcției hepatice tuturor pacienților înainte de inițierea tratamentului și apoi periodic, după aproximativ 3, 6 (sfârșitul perioadei acute), 12 și 24 săptămâni (sfârșitul perioadei de întreținere), iar ulterior de câte ori este indicat din punct de vedere clinic;
- Necesitatea de a efectua teste ale funcției hepatice tuturor pacienților cărora li se crește doza, cu aceeași frecvență ca la inițierea tratamentului;
- Recomandări în caz de simptome clinice ale disfuncției hepatice;
- Recomandări în caz de anomalii ale testelor funcției hepatice;
- Se recomandă precauție la administrarea tratamentului pacienților cu valori crescute ale transaminazelor anterior începerii tratamentului (> limita superioară a valorilor normale și < 3 ori limita superioară a valorilor normale);
- Se recomandă precauție la prescrierea tratamentului pacienților cu factori de risc pentru afectare hepatică, de exemplu pacienți obezi/supraponderali/cu steatoză hepatică non-alcoolică, pacienți cu diabet zaharat, pacienți cu tulburări determinate de consumul de alcool etilic și/sau pacienți care consumă cantități excesive de alcool etilic sau care sunt tratați concomitent cu medicamente asociate cu riscul de afectare hepatică;
- Contraindicații pentru pacienții cu insuficiență hepatică (cum ar fi ciroză sau boală hepatică activă);
- Contraindicații pentru pacienții cu valori ale transaminazelor serice care depășesc de 3 ori limita superioară a valorilor normale;
- Contraindicații pentru pacienții tratați concomitent cu inhibitori puternici ai CYP1A2.

Deținătorul Autorizației de punere pe piață va agree împreună cu Autoritatea Competentă Națională din Statul Membru formatul și conținutul broșurii pentru pacienți.

Deținătorul Autorizației de punere pe piață va asigura că toți medicii care pot prescrie sau utiliza Valdoxan vor primi broșuri pentru pacienți, pentru a le distribui pacienților cărora le prescriu acest medicament.

Broșura pentru pacienți trebuie să conțină următoarele mesaje cheie:

- Informații despre riscul de apariție a reacțiilor hepatice și semnele clinice ale afecțiunilor hepatice
- schemă de monitorizare a funcției hepatice
- Un grafic de programare pentru analizele de sânge.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Valdoxan 25 mg comprimate filmate

agomelatină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Un comprimat filmat conține agomelatină 25 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.

A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate

28 comprimate filmate

56 comprimate filmate

84 comprimate filmate

98 comprimate filmate

100 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Franța

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Valdoxan 25 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Valdoxan 25 mg comprimate

agomelatină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Les Laboratoires Servier

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Lu  
Ma  
Mi  
Jo  
Vi  
Sb  
Du

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### Valdoxan 25 mg comprimate filmate

agomelatină

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Valdoxan și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Valdoxan
3. Cum să luați Valdoxan
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Valdoxan
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Valdoxan și pentru ce se utilizează

Valdoxan conține substanța activă agomelatină. Aparține unei clase de medicamente numite antidepresive.

V-a fost prescris pentru tratarea depresiei.

Valdoxan se utilizează la adulți.

Depresia reprezintă o tulburare persistentă a stării de dispoziție, care interferă cu activitatea zilnică. Simptomele depresiei variază de la o persoană la alta, dar adesea includ tristețe profundă, sentimente de inutilitate, pierderea interesului pentru activitățile preferate, tulburări ale somnului, senzații de încetinire, anxietate, modificări ale greutateii corporale.

Beneficiile anticipate ale Valdoxan sunt scăderea și dispariția treptată a simptomelor legate de depresia dumneavoastră.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Valdoxan

##### Nu luați Valdoxan

- dacă sunteți alergic la agomelatină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6),
- **dacă ficatul dumneavoastră nu funcționează normal (insuficiență hepatică),**
- dacă luați fluvoxamină (un alt medicament utilizat în tratamentul depresiei) sau ciprofloxacina (un antibiotic).

##### Atenționări și precauții

Este posibil ca Valdoxan să nu fie potrivit pentru dumneavoastră din următoarele motive:

- Dacă luați medicamente cunoscute că afectează ficatul. Cereți sfatul medicului dumneavoastră în legătură cu aceste medicamente.
- Dacă sunteți obez sau supraponderal, cereți sfatul medicului dumneavoastră.
- Dacă aveți diabet zaharat, cereți sfatul medicului dumneavoastră.



- Dacă aveți valori crescute ale enzimelor hepatice înaintea începerii tratamentului, medicul dumneavoastră va decide dacă Valdoxan este potrivit pentru dumneavoastră.
- Dacă aveți tulburare bipolară, dacă ați avut sau dacă aveți simptome maniacale (o perioadă de excitabilitate anormal de crescută și emotivitate), discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a începe să luați acest medicament sau înainte de a continua tratamentul (vezi de asemenea și „Reacții adverse posibile” la pct. 4).
- Dacă aveți demență, medicul dumneavoastră vă va face o evaluare individuală pentru a stabili dacă este sigur pentru dumneavoastră să luați Valdoxan.

Pe parcursul tratamentului cu Valdoxan:

*Ce trebuie să faceți pentru a evita posibilele tulburări grave ale ficatului*

- Medicul dumneavoastră trebuie să verifice dacă ficatul dumneavoastră funcționează normal, **înainte de începerea tratamentului**. La unii pacienți pot apărea creșteri ale enzimelor ficatului din sânge pe parcursul tratamentului cu Valdoxan. Prin urmare, trebuie efectuate teste de verificare la următoarele intervale de timp:

	înainte de începerea tratamentului sau de creșterea dozei	după aproximativ 3 săptămâni	după aproximativ 6 săptămâni	după aproximativ 12 săptămâni	după aproximativ 24 săptămâni
Analize de sânge	✓	✓	✓	✓	✓

Pe baza rezultatelor acestor teste, medicul dumneavoastră va decide dacă puteți începe sau continua tratamentul cu Valdoxan (vezi și “Cum să luați Valdoxan” la pct. 3).

*Fiți atenți la semnele și simptomele care pot arăta că ficatul dumneavoastră nu funcționează normal*

- **Dacă observați** oricare dintre aceste semne și simptome ale afectării ficatului: **urină neobișnuit de închisă la culoare, scaune decolorate, îngălbenire a pielii sau a albului ochilor, durere în partea dreaptă superioară a abdomenului, oboseală neobișnuită (mai ales în asociere cu alte simptome dintre cele enumerate mai sus), solicitați urgent sfatul unui medic, care vă poate recomanda să întrerupeți tratamentul cu Valdoxan.**

Efectul Valdoxan nu este dovedit la pacienții cu vârsta de 75 ani sau mai mult. Prin urmare, Valdoxan nu trebuie utilizat la acești pacienți.

*Idei suicidare și agravarea depresiei*

Dacă aveți depresie, puteți avea uneori gânduri de autovătămare sau de sinucidere. Acestea se pot accentua când începeți să luați antidepresive, deoarece toate aceste medicamente necesită timp pentru a acționa, de obicei aproximativ două săptămâni sau mai mult.

Posibilitatea de a avea astfel de idei este mai mare:

- dacă ați avut anterior idei legate de autovătămare sau sinucidere
- dacă sunteți un adult tânăr. Informațiile din studiile clinice au arătat un risc mai mare de comportament suicidar la adulții tineri cu vârsta sub 25 ani, cu antecedente psihice, care au fost tratați cu medicamente antidepresive.

Dacă aveți idei de autovătămare sau suicidare în orice moment, contactați-l pe medicul dumneavoastră sau mergeți imediat la spital.

Vă poate fi de ajutor să spuneți unei rude sau unui prieten apropiat că suferiți de depresie și să-i rugați să citească acest prospect. De asemenea, îi puteți ruga să vă spună dacă li se pare că depresia dumneavoastră se agravează sau dacă sunt îngrijorați în legătură cu modificările din comportamentul dumneavoastră.

### **Copii și adolescenți**

Valdoxan nu trebuie utilizat la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani).

### **Valdoxan împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu trebuie să luați Valdoxan împreună cu anumite medicamente (vezi și „Nu luați Valdoxan” la punctul 2): fluvoxamină (un alt medicament utilizat pentru tratamentul depresiei), ciprofloxacina (un antibiotic), care pot modifica doza necesară de agomelatină din sângele dumneavoastră.

Spuneți neapărat medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente: propranolol (un beta-blocant utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale), enoxacină (antibiotic). Spuneți medicului dumneavoastră dacă fumați mai mult de 15 țigări pe zi.

### **Valdoxan împreună cu alcool**

Nu este recomandat să beți alcool când sunteți sub tratament cu Valdoxan.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Valdoxan.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Este posibil să aveți amețeli sau somnolență care vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Asigurați-vă că reacțiile dumneavoastră sunt normale înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Valdoxan conține lactoză**

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți o intoleranță la anumite categorii de glucide, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați acest medicament.

### **Valdoxan conține sodiu**

Valdoxan conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pentru un comprimat, adică practic ”nu conține sodiu”.

## **3. Cum să luați Valdoxan**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată de Valdoxan este de un comprimat (25 mg), administrat seara la culcare. În unele cazuri, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mare (50 mg), adică două comprimate luate împreună seara la culcare.

### Mod de administrare

Valdoxan este destinat administrării orale. Trebuie să înghițiți comprimatul cu o cantitate suficientă de apă. Valdoxan poate fi luat cu sau fără alimente.

### Durata tratamentului

La majoritatea pacienților cu depresie, Valdoxan începe să acționeze asupra simptomelor depresiei după două săptămâni de la începerea tratamentului

Depresia dumneavoastră trebuie tratată o perioadă suficientă de cel puțin 6 luni, pentru a fi siguri de dispariția simptomelor. Medicul dumneavoastră poate continua să vă recomande Valdoxan și când vă simțiți mai bine, pentru a preveni reapariția depresiei.

Dacă aveți probleme cu rinichii, medicul dumneavoastră vă va face o evaluare individuală pentru a stabili dacă este sigur pentru dumneavoastră să luați Valdoxan.

#### *Supravegherea funcționării ficatului (vezi și pct. 2)*

De obicei, medicul dumneavoastră vă va efectua analize de laborator pentru a verifica dacă ficatul dumneavoastră funcționează normal, înainte de începerea tratamentului și apoi periodic în timpul tratamentului, după 3 săptămâni, 6 săptămâni, 12 săptămâni și 24 săptămâni. Dacă medicul dumneavoastră vă crește doza la 50 mg, trebuie efectuate analize de laborator și după această schimbare și apoi periodic în timpul tratamentului, de obicei după 3 săptămâni, 6 săptămâni, 12 săptămâni și 24 săptămâni. Dacă medicul consideră necesar, se vor efectua și analize ulterioare. Nu trebuie să luați Valdoxan dacă ficatul dumneavoastră nu funcționează normal.

#### *Cum să înlocuiți un medicament antidepresiv (din clasa SSRI/SNRI) cu Valdoxan?*

Dacă medicul dumneavoastră vă înlocuiește medicamentul antidepresiv anterior din clasa SSRI sau SNRI cu Valdoxan, el/ea vă va recomanda cum trebuie să întrerupeți administrarea medicamentului anterior atunci când începeți să luați Valdoxan.

Puteți prezenta timp de câteva săptămâni simptome de întrerupere asociate cu oprirea tratamentului anterior, chiar dacă doza medicamentului antidepresiv anterior este scăzută treptat.

Simptomele de întrerupere includ: amețeli, amorțeli, tulburări ale somnului, agitație sau anxietate, dureri de cap, greață, vărsături și tremurături. Aceste efecte sunt de obicei ușoare spre moderate și dispar spontan în câteva zile.

Dacă tratamentul cu Valdoxan este început în timp ce doza de medicament anterior este scăzută treptat, posibilele simptome de întrerupere nu trebuie confundate cu o lipsă a efectului imediat al Valdoxan.

Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră care este cel mai bun mod de a opri tratamentul cu medicamentul antidepresiv anterior atunci când începeți să luați Valdoxan.

#### **Dacă luați mai mult Valdoxan decât trebuie**

Dacă ați luat mai mult Valdoxan decât trebuie sau dacă, de exemplu, un copil a luat medicamentul din greșeală, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Experiența supradozajului cu Valdoxan este limitată, dar simptomele raportate includ dureri în partea superioară a stomacului, somnolență, oboseală, agitație, anxietate, stare de tensiune, amețeli, cianoză sau stare generală de rău.

#### **Dacă uitați să luați Valdoxan**

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Continuați să luați doza următoare la momentul obișnuit.

Calendarul tipărit pe blisterul care conține comprimatele trebuie să vă ajute să vă amintiți când ați luat ultima dată un comprimat de Valdoxan.

#### **Dacă încetați să luați Valdoxan**

Nu întrerupeți administrarea medicamentului fără acordul medicului dumneavoastră, chiar dacă vă simțiți mai bine.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare sau moderate. De obicei, acestea apar în primele două săptămâni de tratament și sunt temporare.

Aceste reacții adverse includ:

- Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane): dureri de cap

- Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): amețeli, somnolență, tulburări ale somnului (insomnie), greață, diaree, constipație, dureri abdominale, dureri de spate, oboseală, anxietate, vise neobișnuite, creșterea enzimelor hepatice din sânge, vărsături, creștere a greutatei corporale.
- Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane): migrenă, furnicături și înțepături în degetele de la mâini și picioare (parestezii), vedere încețoșată, sindromul picioarelor neliniștite (o afecțiune caracterizată printr-o nevoie incontrolabilă de a mișca picioarele), sunete în urechi, transpirație excesivă (hiperhidroză), eczeme, mâncărimi, urticarie (erupție pe piele), agitație, iritabilitate, neliniște, comportament agresiv, coșmaruri, manie/hipomanie (vezi de asemenea și „Atenționări și precauții” la pct. 2), idei sau comportament suicidal, confuzie, scădere a greutatei corporale, durere musculară.
- Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane): erupții grave pe piele (erupții eritematoase), edem al feței (umflare) și angioedem (umflare a feței, buzelor, limbii și/sau gâtului care poate produce dificultăți de respirație sau de înghițire), hepatită, colorare în galben a pielii sau a albului ochilor (icter), insuficiență hepatică\*, halucinații, incapacitate de a sta nemișcat (din cauza neliniștii fizice și mentale), incapacitate de a goli complet vezica urinară.

\*Au fost raportate câteva cazuri care au determinat transplant de ficat sau moarte.

### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Valdoxan

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Valdoxan

- Substanța activă este agomelatina. Fiecare comprimat filmat conține agomelatină 25 mg.
- Celelalte componente sunt:
  - lactoză monohidrat, amidon de porumb, povidonă (K30), amidonglicolat de sodiu tip A, acid stearic, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal anhidru, hipromeloză, glicerol, macrogol (6000), oxid galben de fer (E172) și dioxid de titan (E171).
  - cerneala de inscripționare: șelac, propilenglicol și lac de aluminiu-indigo carmin (E132)

### Cum arată Valdoxan și conținutul ambalajului

Valdoxan 25 mg sunt comprimate filmate ovale, de culoare galben-portocalie, cu sigla companiei



imprimată în albastru, pe una din fețe.

Comprimatele de Valdoxan 25 mg sunt disponibile în blistere de tip calendar. Cutiile conțin 14, 28, 56, 84 sau 98 comprimate. De asemenea, pentru uz spitalicesc sunt disponibile cutii cu 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Franța

**Fabricantul**

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

Servier (Ireland) Industries Ltd  
Gorey road  
Arcklow – Co. Wicklow – Irlanda

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

**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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Servier Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 238 7799

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

Servier Laboratories OÜ  
Tel: +372 664 5040

**Norge**

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

**Ελλάδα**

**Österreich**

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 939 1000

**España**

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

Servier Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 669081

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22741741

**Latvija**

SIA Servier Latvia  
Tel: +371 67502039

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Servier Pharma SRL  
Tel: +4 021 528 52 80

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Servier Laboratories (Ireland) Ltd  
Tel: +44 (0)1753 666409

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>