

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Valdoxan 25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg agomelatínu.

Pomocná látka: monohydrát laktózy 61,84 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta [tableta].

Oranžovožltá podlhovastá filmom obalená tableta s modrou potlačou loga spoločnosti na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba epizód veľkej depresie u dospelých

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

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

Testy pečňových funkcií sa majú vykonávať u všetkých pacientov: na začiatku liečby, a potom pravidelne, po približne šiestich týždňoch (koniec akútnej fázy), po dvanástich týždňoch a dvadsiatich štyroch týždňoch (koniec udržiavacej fázy), a potom nasledovne, keď sú klinicky indikované (pozri tiež časť 4.4).

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

Tablety Valdoxanu sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

Deti a dospievajúci:

Valdoxan sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov vzhľadom k nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti (pozri časť 4.4).

Starší pacienti:

Účinnosť u starších pacientov (≥ 65 rokov) nebola jasne preukázaná. K dispozícii sú iba obmedzené klinické údaje o použití Valdoxanu u starších pacientov vo veku ≥ 65 rokov s epizódami veľkej depresie. Preto je potrebná opatrnosť pri predpisovaní Valdoxanu týmto pacientom (pozri časť 4.4).

Pacienti s poškodením funkcie obličiek:

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

Pacienti s poškodením funkcie pečene:

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

Ukončenie liečby:

Pri ukončení liečby nie je potrebné postupné znižovanie dávky.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

Poškodenie funkcie pečene (napr. cirhóza alebo aktívne ochorenie pečene) (pozri časti 4.2 a 4.4).

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Použitie u detí a dospievajúcich:

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

Použitie u starších pacientov s demenciou:

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

Mánia / Hypománia:

Valdoxan sa má používať s opatrnosťou u pacientov s mániou alebo hypomániou v anamnéze a liečba sa má ukončiť, ak sa u pacienta rozvíjajú manické symptómy.

Samovražda/samovražedné myšlienky:

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

Pacienti s anamnézou suicidálnych príhod alebo s významnými prejavmi samovražedných myšlienok pred začatím liečby, majú väčšie riziko samovražedných myšlienok alebo samovražedných pokusov, a preto majú byť starostlivo sledovaní počas liečby. Meta-analýza placebom kontrolovaných klinických skúšaní antidepresívnych liekov u dospelých pacientov so psychiatrickými poruchami ukázala zvýšené riziko samovražedného správania s antidepresívami, v porovnaní s placebom u pacientov mladších ako 25 rokov.

Pacientov, obzvlášť s vysokým rizikom suicidálnych myšlienok, je potrebné hlavne na začiatku liečby a po zmene dávkovania starostlivo monitorovať. Pacienti (a ich opatrovatelia) majú byť upozornení na potrebu sledovania výskytu klinického zhoršenia, samovražedného správania alebo myšlienok a neobyčajných zmien v správaní a vyhľadať lekársku pomoc hneď, ako sa tieto príznaky objavia.

Kombinácia s inhibítormi CYP1A2 (pozri časti 4.3 a 4.5)

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

Zvýšené sérové transaminázy:

V klinických štúdiách sa pozorovali zvýšenia sérových transamináz (> 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia) u pacientov liečených Valdoxanom hlavne pri dávke 50 mg (pozri časť 4.8). Keď bola liečba Valdoxanom u týchto pacientov ukončená, sérové transaminázy sa obvykle vrátili k normálnym hladinám. Testy pečeňových funkcií sa majú vykonávať u všetkých pacientov:

na začiatku liečby, a potom pravidelne po približne šiestich týždňoch (koniec akútnej fázy), potom približne po dvanástich a po dvadsiatich štyroch týždňoch (koniec udržiavacej fázy), a potom nasledovne, keď sú klinicky indikované. Ak sa rozvinú zvýšené sérové transaminázy u ktoréhokoľvek pacienta majú sa testy pečeňových funkcií zopakovať do 48 hodín. Liečba sa má ukončiť, ak zvýšenie sérových transamináz presiahne 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia, a testy pečeňových funkcií sa majú pravidelne vykonávať, až kým sa sérové transaminázy nevrátia do normálu.

Ak sa u ktoréhokoľvek pacienta rozvinú symptómy naznačujúce poškodenie pečeňových funkcií, majú sa vykonať testy. Rozhodnutie, či má pacient pokračovať v liečbe Valdoxanom, sa má riadiť klinickým posúdením prebiehajúcich laboratórnych hodnotení. Keď sa spozoruje žltáčka, liečba sa má ukončiť.

Je potrebná opatrnosť pri podávaní Valdoxanu pacientom, ktorí konzumujú veľké množstvo alkoholu alebo sú liečení liekmi spojenými s rizikom poškodenia pečene.

Intolerancia laktózy:

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Potenciálne interakcie ovplyvňujúce agomelátín:

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

Fluvoxamín, silný CYP1A2 a stredne silný CYP2C9 inhibítor významne inhibuje metabolizmus agomelátínu, výsledkom čoho je 60-násobné (rozmedzie 12-412) zvýšenie expozície agomelátínu. Preto súbežné podanie Valdoxanu so silnými inhibítormi CYP1A2 (napr. fluvoxamín, ciprofloxacín) je kontraindikované.

Kombinácia agomelátínu s estrogénmi (stredne silné inhibítory CYP1A2) má za následok niekoľkonásobnú zvýšenú expozíciu agomelátínu. Zatiaľ čo u 800 pacientov liečených v kombinácii s estrogénmi neboli žiadne špecifické signály o bezpečnosti, pri predpisovaní agomelátínu s inými stredne silnými inhibítormi CYP1A2 (napr. propranolol, grepafloxacín, enoxacín) je potrebná opatrnosť, dokiaľ sa nezíska viac skúseností (pozri časť 4.4).

Potenciál agomelátínu ovplyvňovať iné lieky:

In vivo agomelátín neindukuje izoenzýmy CYP450. Agomelátín neinhibuje ani CYP1A2 *in vivo* ani ostatné CYP450 *in vitro*. Preto agomelátín nemodifikuje expozíciu liekov metabolizovaných CYP 450.

Lieky s vysokou väzbou na plazmatické proteíny:

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

Iné lieky:

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

Alkohol:

Kombinácia Valdoxanu s alkoholom sa neodporúča.

Elektrokonvulzívna terapia (ECT):

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

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku agomelatínu. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Nie je známe, či sa agomelatín vylučuje do materského mlieka u ľudí. Agomelatín alebo jeho metabolity sa vylučujú do mlieka potkanov počas laktácie. Potenciálne účinky agomelatínu na dojča neboli stanovené. Ak sa liečba agomelatínom považuje za nevyhnutnú, dojčenie sa má ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

V klinických štúdiách užívalo Valdoxan viac ako 3900 pacientov s depresiou. Nežiaduce účinky boli zvyčajne mierne alebo stredne závažné a vyskytovali sa v priebehu prvých dvoch týždňoch liečby. Najčastejšími nežiaducimi účinkami boli nauzea a závraty. Tieto nežiaduce účinky boli obvykle prechodné a spravidla nevedli k prerušeniu liečby. U pacientov s depresiou sa prejavuje niekoľko symptómov, ktoré sú spojené so samotným ochorením. Je preto niekedy náročné zistiť, ktoré symptómy sú dôsledkom samotného ochorenia, a ktoré výsledkom liečby Valdoxanom. Nežiaduce účinky sú uvedené nižšie za použitia nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov). Frekvencie neboli upravené vzhľadom na placebo.

Poruchy nervového systému:

Časté: bolesť hlavy, závrat, ospalosť, nespavosť, migréna
Menej časté: parestézia

Poruchy oka:

Menej časté: rozmazané videnie

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Časté: nauzea, hnačka, zápcha, bolesť v hornej časti brucha

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Časté: zvýšené potenie
Menej časté: ekzém
Zriedkavé: erytematózna vyrážka

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Časté: bolesť chrbta

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

Časté: únava

Poruchy pečene a žlčových ciest:

Časté: zvýšenia (> 3 -násobok hornej hranice normálneho rozmedzia) ALT a/alebo AST (t.j. 1,1% u agomelatínu 25/50 mg vs. 0,7% u placebo).
Zriedkavé: hepatitída

Psychické poruchy:

Časté: úzkosť

Neznáma frekvencia: Samovražedné myšlienky alebo správanie (pozri časť 4.4)

4.9 Predávkovanie

S predávkovaním agomelatinom sú len obmedzené skúsenosti. Počas klinického vývoja bolo niekoľko hlásení o predávkovaní agomelatinom užitým samostatne (do 450 mg) alebo v kombinácii (do 525 mg) s inými psychotropnými liekmi. Znaky a symptómy predávkovania boli obmedzené a zahrňovali ospalosť a bolesti v epigastriu.

Nie sú známe žiadne špecifické antidotá pre agomelatin. Liečba predávkovania má pozostávať z liečby klinických symptómov a rutinného monitorovania.

Odporúča sa lekárske sledovanie v špecializovanom zariadení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné antidepresíva, ATC kód: NO6AX22

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

Agomelatin resynchronizuje cirkadiánne rytmy na zvieracích modeloch narušeného cirkadiánneho rytmu.

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

Agomelatin preukázal účinok podobný antidepresívnemu na zvieracích modeloch depresie (test naučenej bezmocnosti, test zúfalstva, chronický mierny stres), ako aj na modeloch desynchronizácie cirkadiánneho rytmu a na modeloch súvisiacich so stresom a úzkosťou.

U ľudí má Valdoxan pozitívne vlastnosti na fázový posun; navodzuje fázový posun spánku, znižovanie telesnej teploty a uvoľňovanie melatonínu.

Účinnosť a bezpečnosť Valdoxanu pri epizódach veľkej depresie boli skúmané v klinickom programe zahŕňajúcom 5800 pacientov, z ktorých 3900 bolo liečených Valdoxanom.

Šesť placebom kontrolovaných štúdií bolo vykonaných na zistenie krátkodobej účinnosti Valdoxanu pri epizódach veľkej depresie: dve štúdie s flexibilnou dávkou a štyri štúdie s fixnou dávkou. Na konci liečby (po 6 až 8 týždňoch) bola preukázaná signifikantná účinnosť agomelatinu 25-50 mg v 3 zo šiestich krátkodobých dvojito slepých placebom kontrolovaných štúdiách. Agomelatin sa neodlišoval od placebo v jednej štúdií, kde aktívna kontrola fluoxetín preukázala citlivosť voči skúšaniu. V dvoch iných štúdiách nebolo možné dospieť k žiadnym záverom, pretože aktívne kontroly, paroxetín a fluoxetín, sa neodlišovali od placebo.

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

Miera terapeuticko-odozvy bola štatisticky významne vyššia pri Valdoxane v porovnaní s placebo. Zachovanie antidepresívnej účinnosti bolo preukázané v štúdií zameranej na prevenciu relapsov.

Pacienti odpovedajúci na 8/10-týždňovú akútnu open-label liečbu Valdoxanom 25-50 mg raz denne boli randomizovaní buď na Valdoxan 25-50 mg raz denne alebo na placebo počas ďalších 6 mesiacov.

Valdoxan 25-50 mg raz denne preukázal štatisticky významnú prevahu v porovnaní s placebo ($p=0,0001$) v primárnom výstupnom kritériu, v prevencii relapsov depresie, hodnotených ako čas do relapsu. Incidencia relapsu počas 6-mesačného obdobia dvojito slepého sledovania bola 22% pri Valdoxane a 47% pri placebe.

U zdravých dobrovoľníkov Valdoxan nemení dennú bdelosť a pamäť. U pacientov s depresiou liečba Valdoxanom 25 mg zvýšila pomalovlnný spánok bez zmeny zastúpenia REM (Rapid Eye Movement) alebo REM latencie spánku. Valdoxan 25 mg tiež indukoval časový posun nástupu spánku

a minimalizáciu srdcovej frekvencie. Od prvého týždňa liečby sa nástup a kvalita spánku signifikantne zlepšili bez dennej ťažkopádnosti podľa zhodnotenia pacientov.

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

V klinických štúdiách mal Valdoxan neutrálny vplyv na telesnú hmotnosť, srdcovú frekvenciu a krvný tlak.

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a biologická dostupnosť:

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

V terapeutickom rozmedzí dávok sa systémová expozícia agomelatínu proporcionálne zvyšuje s dávkou. Pri vyšších dávkach sa vyskytuje saturácia first-pass efektu. Prijem potravy (štandardné jedlo alebo jedlo s vysokým obsahom tuku) nemodifikuje biologickú dostupnosť alebo rýchlosť absorpcie. Variabilita je zvýšená s potravou s vysokým obsahom tuku.

Distribúcia:

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

Biotransformácia:

Po perorálnom podaní sa agomelatín rýchlo metabolizuje hlavne hepatálnym izoenzýmom CYP1A2; CYP2C9 a CYP2C19 izoenzýmy sú tiež zahrnuté, ale majú menší podiel. Hlavné metabolity, hydroxylovaný a demetylovaný agomelatín nie sú aktívne a rýchlo sa konjugujú a vylučujú močom.

Vylučovanie:

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

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

Kinetika sa po opakovanom podávaní nemení.

Poškodenie funkcie obličiek:

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

Poškodenie funkcie pečene:

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

Etnické skupiny:

Neexistujú žiadne údaje o vplyve rasy na farmakokinetiku agomelatínu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

Agomelatín prechádza placentou a do plodov breživých samíc potkanov.

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

- Monohydrát laktózy
- Kukuričný škrob
- Povidón
- Sodná soľ karboxymetylškrobu A
- Kyselina stearová
- Magnéziumstearát
- Koloidný oxid kremičitý bezvodý

Filmová vrstva:

- Hypromelóza
- Oxid železitý žltý (E172)
- Glycerol
- Makrogol
- Magnéziumstearát
- Oxid titaničitý (E171)

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

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Balenia obsahujúce 7, 14, 28, 42, 56, 84 a 98 filmom obalených tabliet.

Balenie obsahujúce 100 filmom obalených tabliet pre použitie v nemocniciach.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Les Laboratoires Servier
22, rue Garnier
F-92200 Neuilly-sur-Seine
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

- A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Les Laboratoires Servier Industrie, 905, route de Saran - 45520 Gidy, Francúzsko
Servier (Ireland) Industries Ltd, Gorey Road – Arklow - Co. Wicklow, Írsko
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A., ul. Annopol 6B - 03-236 Varšava Poľsko

Tlačená písomná informácia pre používateľov lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Výdaj lieku viazaný na lekárske predpis

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku (MAH) má zabezpečiť, že v čase uvedenia lieku na trh, sa všetkým zdravotníckym pracovníkom, u ktorých sa očakáva predpisovanie/použitie Valdoxanu, poskytnú edukačné materiály obsahujúci nasledovné:

Ako je opísané v Pláne riadenia rizík (RMP), ďalšie aktivity minimalizácie rizika, vrátane edukačného materiálu budú poskytnuté predpisujúcim lekárom.

Ciele Edukačného Plánu pre agomelatín:

Edukačný materiál o lieku Valdoxan/Thymanax pre predpisujúcich lekárov bude zameraný na:

- Potenciálne riziká agomelatínu
 - Zvýšenia transamináz
 - Interakcie so silnými inhibítormi CYP 1A2 (napr. fluvoxamín, ciprofloxacín).
- Usmernenie pre skrining hepatálnych funkcií (Potreba vykonávať testy pečenejších funkcií u všetkých pacientov: na začiatku liečby, a potom pravidelne, po približne šiestich týždňoch (koniec akútnej fázy), po dvanástich týždňoch a dvadsiatich štyroch týždňoch (koniec udržiavacej fázy), a potom nasledovne, keď sú klinicky indikované;
- Usmernenie v prípade klinických symptómov alebo abnormality testov pečenejších funkcií;
- Je potrebná opatrnosť, keď sa liečba podáva pacientom, ktorí konzumujú veľké množstvo alkoholu alebo sú liečení liekmi spojenými s rizikom poškodenia pečene;
- Kontraindikácie u pacientov s poškodením funkcie pečene (napr. cirhózou alebo aktívnym ochorením pečene);
- Kontraindikácie u pacientov súbežne užívajúcich silné inhibitory CYP1A2.

- **ĎALŠIE PODMIENKY**

System Farmakovigilancie

MAH musí zabezpečiť, aby systém farmakovigilancie, ako je opísaný vo verzii 4.0 uvedenej v Module 1.8.1 Žiadosti o registráciu lieku, bol pripravený a funkčný pred a počas prítomnosti lieku na trhu.

Plán riadenia rizík

MAH sa zaväzuje vykonávať štúdie a ďalšie aktivity súvisiace s farmakovigilanciou, podrobne opísané v Pláne farmakovigilancie, ako je dohodnuté vo verzii 4.0 Plánu riadenia rizík (RMP) uvedenej v Module 1.8.2 Žiadosti o registráciu lieku a o akejkolvek následnej aktualizácii RMP schválenej CHMP.

V súlade so smernicou CHMP o Systémoch riadenia rizík liekov na humánne použitie sa aktualizovaný RMP má predložiť v rovnakom čase ako nasledujúca správa o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (PSUR).

Okrem toho sa má aktualizovaný RMP predložiť:

- Keď sa získa nová informácia, ktorá môže mať vplyv na súčasnú Špecifikáciu o bezpečnosti, Plán farmakovigilancie alebo aktivity na minimalizáciu rizík
- do 60 dní od dosiahnutia dôležitého medzníka (vo farmakovigilancii alebo minimalizácii rizika)
- na žiadosť EMEA

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A
VNÚTORNOM OBALE**

Vonkajší obal

1. NÁZOV LIEKU

Valdoxan 25 mg filmom obalené tablety
Agomelatín

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 25 mg agomelatínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.
Pre ďalšie pokyny pozri písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

7	filmom obalených tabliet
14	filmom obalených tabliet
28	filmom obalených tabliet
42	filmom obalených tabliet
56	filmom obalených tabliet
84	filmom obalených tabliet
98	filmom obalených tabliet
100	filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A
DOHLADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Les Laboratoires Servier
22, rue Garnier
F-92200 Neuilly-sur-Seine
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/0/00/000/000

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Valdoxan 25 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Valdoxan 25 mg tablety
Agomelatín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Les Laboratoires Servier

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/YYYY}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ

Po
Ut
St
Št
Pi
So
Ne

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍSOBNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Valdoxan 25 mg filmom obalené tablety Agomelatín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Valdoxan a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Valdoxan
3. Ako užívať Valdoxan
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Valdoxan
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE VALDOXAN A NA ČO SA POUŽÍVA

Valdoxan patrí do skupiny liekov nazývaných antidepresíva a Vy ste Valdoxan dostali na liečbu Vašej depresie.

Depresia je pretrvávajúca porucha nálady, ktorá zasahuje do každodenného života. Príznaky depresie sa líšia od jednej osoby k druhej, ale často zahŕňajú hlboký smútok, pocity bezcennosti, stratu záujmu o obľúbené činnosti, poruchy spánku, pocit spomalenosti, pocity úzkosti, zmeny telesnej hmotnosti.

2. SKÔR AKO UŽIJETE VALDOXAN

Nepoužívajte Valdoxan

- keď ste alergický (precitlivený) na agomelatín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Valdoxanu (pozri „Čo Valdoxan obsahuje“ v časti 6).
- keď užívate fluvoxamín (iný liek používaný v liečbe depresie) alebo ciprofloxacín (antibiotikum).
- keď Vaša pečeň nepracuje správne (pri poškodení funkcie pečene).

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Valdoxanu

Existujú dôvody, prečo Valdoxan môže byť pre Vás nevhodný:

- ak ste už predtým zažili alebo sa u Vás rozvíjajú manické príznaky (obdobie zvýšenej podráždenosti a emócií), poraďte sa so svojim lekárom skôr, ako začnete užívať tento liek alebo pri pokračovaní s týmto liekom.
- ak užívate liek, o ktorom je známe, že ovplyvňuje pečeň. Poradte sa so svojim lekárom, ktorých liekov sa to týka.

U niektorých pacientov môže dôjsť počas liečby Valdoxanom k zvýšeniu hladín pečeňových enzýmov v krvi. Váš lekár bude preto vykonávať laboratórne testy, aby skontroloval, že Vaša pečeň pracuje správne, na začiatku liečby a potom pravidelne počas liečby. Na základe zhodnotenia týchto testov sa lekár rozhodne, či máte pokračovať v používaní Valdoxanu alebo nie (pozri tiež „Ako užívať Valdoxan“ v časti 3).

- ak trpíte demenciou, Váš lekár urobí osobitné hodnotenie, či je pre Vás bezpečné užívať Valdoxan.

Valdoxan nie je určený na použitie u detí a dospelých (mladších ako 18 rokov).

Samovražedné myšlienky a zhoršenie Vašej depresie

Ak máte depresiu, môžete mať niekedy sebapoškodzujúce alebo samovražedné myšlienky. Tieto myšlienky môžu byť častejšie od začiatku užívania antidepresív dovtedy, kým tieto lieky začnú účinkovať, obvykle okolo dvoch týždňov, ale niekedy aj dlhšie.

S väčšou pravdepodobnosťou môžete mať takéto myšlienky vtedy, ak:

- ste už mali v minulosti sebapoškodzujúce alebo samovražedné myšlienky,
- ste v mladom dospelom veku. Informácie z klinických skúšaní ukazujú na zvýšené riziko samovražedného správania u mladých dospelých (mladších ako 25 rokov) so psychiatrickými poruchami, ktorí boli liečení antidepresívami.

Ak máte kedykoľvek samovražedné alebo sebapoškodzujúce myšlienky, kontaktujte svojho lekára alebo priamo nemocnicu.

Môže byť vhodné informovať rodinu, alebo blízkych priateľov o tom, že máte depresiu a požiadať ich, aby si prečítali túto písomnú informáciu pre používateľov. Môžete ich požiadať, aby Vám povedali, keď si myslia, že sa zhoršila Vaša depresia alebo ak ich trápia zmeny vo Vašom správaní.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Valdoxan nesmiete užívať spolu s určitými liekmi (pozri tiež „*Neužívajte Valdoxan*“ v časti 2), fluvoxamínom (iný liek používaný na liečbu depresie), s ciprofloxacínom (antibiotikum).

Užívanie Valdoxanu s jedlom a nápojmi

Valdoxan sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Keď ste liečení Valdoxanom, pitie alkoholu sa neodporúča.

Tehotenstvo

Povedzte svojmu lekárovi, ak otehotniete (alebo plánujete otehotnieť) počas užívania Valdoxanu. Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Dojčenie

Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte alebo máte v úmysle dojčiť, pretože dojčenie sa má ukončiť, ak užívate Valdoxan.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Môžete pociťovať závraty alebo ospalosť, ktoré môžu ovplyvniť Vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Pred vedením vozidla alebo obsluhou strojov sa uistite, že Vaše reakcie sú normálne.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Valdoxanu

Tento liek obsahuje laktózu. Ak Vám Váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím Valdoxanu.

3. AKO UŽÍVAŤ VALDOXAN

Vždy užívajte Valdoxan presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka Valdoxanu je jedna tableta (25 mg) pred spaním. V niektorých prípadoch Vám lekár môže predpísať vyššiu dávku (50 mg), t.j. dve tablety užitú naraz pred spaním.

Valdoxan začína účinkovať na príznaky depresie u väčšiny pacientov s depresiou do dvoch týždňov od začiatku liečby. Váš lekár môže pokračovať v podávaní Valdoxanu, aj keď sa cítite lepšie, aby zabránil návratu depresie.

Neprestávajúce užívať liek bez rady Vášho lekára, ani vtedy, ak sa cítite lepšie.

Valdoxan je určený na perorálne použitie. Prehltnite tabletu a zapite ju vodou. Valdoxan sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Váš lekár bude vykonávať laboratórne testy, aby skontroloval, že Vaša pečeň pracuje správne, na začiatku liečby a potom pravidelne počas liečby, obvykle po 6 týždňoch, po 12 týždňoch a po 24 týždňoch. A potom nasledovne testy budú urobené, ak to bude lekár považovať za nevyhnutné. Valdoxan nesmiete užívať, keď Vaša pečeň nepracuje správne.

Keď máte problémy s obličkami, Váš lekár urobí osobitné hodnotenie, či je pre Vás bezpečné užívať Valdoxan.

Ak užijete viac Valdoxanu ako máte

Ak ste užili viac Valdoxanu, ako ste mali, alebo ak napríklad dieťa užilo liek omylom, kontaktujte okamžite svojho lekára.

Skúsenosti s predávkovaním Valdoxanom sú obmedzené, ale hlásené príznaky zahŕňajú bolesť v hornej časti žalúdka a ospalosť.

Ak zabudnete užiť Valdoxan

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Len pokračujte nasledujúcou dávkou v zvyčajnom čase.

Kalendár vytlačený na blistri obsahujúcom tablety Vám pomôže zapamätať si, kedy ste naposledy užili tabletu Valdoxanu.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj Valdoxan môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Väčšina vedľajších účinkov je slabá alebo mierna. Zvyčajne sa vyskytujú počas prvých dvoch týždňov liečby a sú obvykle prechodné.

Častota možných vedľajších účinkov uvedených nižšie je definovaná pri použití tohto systému hodnotenia:

- veľmi časté (vyskytujú sa u viac ako 1 pacienta z 10)
- časté (vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov zo 100)
- menej časté (vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov z 1 000)
- zriedkavé (vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov z 10 000)
- veľmi zriedkavé (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta z 10 000)
- neznáme (častota nemohla byť stanovená z dostupných údajov)

Tieto vedľajšie účinky zahŕňajú:

- Časté vedľajšie účinky: závraty, ospalosť (somnolencia), ťažkosti so spaním (insomnia), migréna, bolesť hlavy, nevoľnosť (nauzea), hnačka, zápcha, bolesť v hornej časti brucha, zvýšené potenie (hyperhidróza), bolesť chrbta, únava, úzkosť, zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov v krvi.
- Menej časté vedľajšie účinky: mravčenie v prstoch na rukách a nohách (parestézia), rozmazané videnie a ekzém.

- Zriedkavé vedľajšie účinky: závažná kožná erupcia (erytematózna vyrážka), hepatitída.
- Ďalšie možné vedľajšie účinky: samovražedné myšlienky a správanie (častosť nie je známa).

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ VALDOXAN

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Valdoxan po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistri. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.


Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Valdoxan obsahuje

- Liečivo je agomelatín. Jedna tableta obsahuje 25 mg agomelatínu.
- Ďalšie zložky sú:
 - jadro tablety: monohydrát laktózy, kukuričný škrob, povidón, sodná soľ karboxymetylškrobu A, kyselina stearová, magnéziumstearát, koloidný oxid kremičitý bezvodý.
 - filmotvorná vrstva tablety: hypromelóza, glycerol, makrogol, oxid železitý žltý (E172), magnéziumstearát, oxid titaničitý (E171).
 - atrament potlače: šelak, propylénglykol a hlinitý lak indigotínu (E132).

Ako vyzerá Valdoxan a obsah balenia

Valdoxan 25 mg filmom obalené tablety sú podlhovasté oranžovožlté tablety s modrou potlačou „loga spoločnosti“  na jednej strane.

Valdoxan 25 mg filmom obalené tablety sú dostupné v kalendárových blistroch. Balenia obsahujú 7, 14, 28, 42, 56, 84 alebo 98 tabliet. Tiež sú dostupné balenia obsahujúce 100 tabliet pre použitie v nemocniciach.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca:

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Les Laboratoires Servier
22, rue Garnier
92200 Neuilly sur Seine
Francúzsko

Výrobca:

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

Servier (Ireland) Industries Ltd

Gorey road
Arklow – Co. Wicklow
Írsko

a

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

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

Malta
GALEPHARMA Ltd
Tel: +(356) 21 247 082

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

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

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

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

Eesti
CentralPharmaCommunications OÜ
Tel:+ 372 640 0007

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

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

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

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

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

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

România
Servier Pharma SRL
Tel: +40 21 402 09 11

Ireland
Servier Laboratories (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 663 8110

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

Ísland
Servier Laboratories
c/o Icepharma hf

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

Sími: +354 540 8000

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

United Kingdom

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

Lietuva

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.eu.int/>.