

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «25» ноября 2016г.
№005131

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
ВАЛЬДОКСАН®**

Торговое название

Вальдоксан®

Международное непатентованное название

Агомелатин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество: агомелатин 25 мг,

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, магния стеарат, крахмал кукурузный, повидон, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия крахмала гликолат (тип А), кислота стеариновая, глицерол, гипромеллоза, железа (III) оксид желтый Е172, макрогол 6000, титана диоксид Е171.

Описание

Таблетки продолговатой формы, покрытые пленочной оболочкой оранжево - желтого цвета, длиной 9.5 мм и шириной 5.1 мм, с оттиском голубого цвета  на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения заболеваний нервной системы. Антидепрессанты
другие. Агомелатин
Код АТХ N06AX22

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

После приема внутрь агомелатин быстро и хорошо ($\geq 80\%$) абсорбируется. Абсолютная биодоступность низка ($< 5\%$ от средней терапевтической дозы) и существенно варьирует у разных индивидумов. Биодоступность агомелатина у женщин выше, чем у мужчин, повышается при одновременном приеме пероральных контрацептивов и снижается при курении. Максимальная концентрация в плазме крови достигается за 1-2 часа.

В диапазоне терапевтических доз экспозиция агомелатина увеличивается пропорционально дозе. При более высоких дозах достигается насыщение, вызванное эффектом «первого прохождения». Прием пищи не влияет на биодоступность и скорость абсорбции препарата. Вариабельность повышается при приеме пищи с повышенной жирностью.

Объем распределения в стационарном состоянии составляет около 35 л. Связывание с белками плазмы крови составляет 95% независимо от концентрации. Данный показатель неизменен у пожилых пациентов, пациентов с нарушениями функции почек, но объем свободной (несвязанной) фракции повышается вдвое при нарушении функции печени.

При пероральном введении агомелатин быстро метаболизируется в печени, в основном с участием изофермента CYP1A2, в меньшей степени - с помощью изоферментов CYP2C9 и CYP2C12. Основные метаболиты – гидроксильированный и деметилированный агомелатин – неактивны и быстро связываются и выводятся с мочой.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) агомелатина составляет в среднем от 1 до 2 часов, клиренс - около 1100 мл/мин. Выводится в основном почками (80%) в виде метаболитов. Экскреция неизмененного вещества с мочой ничтожно мала.

При повторном приеме кинетика агомелатина не меняется.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Релевантных изменений фармакокинетических параметров у пациентов с тяжелым нарушением функции почек не отмечено ($n=8$, однократная доза 25 мг).

У пациентов с циррозом печени с легкими (тип А по классификации Чайлда-Пью) или умеренными (тип В по классификации Чайлда-Пью) нарушениями функции печени экспозиция агомелатина значительно повышается.

Фармакодинамика

Вальдоксан[®] - агонист мелатониновых рецепторов (MT_1 и MT_2) и антагонист серотониновых рецепторов 5-HT_{2C}. Препарат не влияет на захват моноаминов и не обладает средством к α - и β -адренергическим, гистаминовым, холинергическим, допаминовым и бензодиазепиновым рецепторам, что объясняет отсутствие у Вальдоксана[®] характерных для других антидепрессантов побочных эффектов на желудочно-кишечный тракт, сексуальные функции и сердечно-сосудистую систему.

Вальдоксан[®] ресинхронизирует циркадные ритмы при их нарушениях, обладает свойствами положительного сдвига фаз, приближает фазу сна, приводит к снижению температуры тела и началу секреции мелатонина. Повышает секрецию норадреналина и допамина, особенно в лобной области коры мозга, и не влияет на внеклеточные уровни серотонина.

Вальдоксан[®] оказывает антидепрессантоподобный эффект на моделях депрессии (тест приобретенной беспомощности, тест поведенческого отчаяния, хронический стресс умеренной выраженности), на моделях с десинхронизацией циркадного ритма, а также в экспериментальных ситуациях тревоги и стресса.

Препарат не нарушает нормальную структуру сна и благотворно влияет на сон у больных депрессией.

Вальдоксан[®] не влияет на массу тела.

При приеме в течение 6 месяцев препарат сохраняет антидепрессантную эффективность и сокращает частоту рецидивов.

Вальдоксан[®] не влияет на память и бдительность в дневное время.

Синдром отмены не развивается даже при резком прекращении лечения.

Вальдоксан[®] не вызывает привыкания.

Показания к применению

– большое депрессивное расстройство

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза: внутрь по 25 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки, перед сном.

При необходимости, после двухнедельного лечения доза может быть увеличена до 50 мг (2 таблетки) 1 раз в сутки.

Максимальная суточная доза препарата составляет 50 мг.

Принимая решение об увеличении дозы, следует учитывать повышенный риск увеличения содержания трансаминаз. Любое увеличение дозы на 50 мг должно проводиться с учетом соотношения пользы/риска, индивидуального для каждого пациента, и при постоянном контроле печеночной функции.

Перед началом лечения следует провести тесты для проверки функции печени.

Лечение нельзя начинать в случае превышения верхней границы нормы трансаминаз в 3 раза. В ходе лечения следует контролировать уровень трансаминаз периодичностью: через 3 недели, 6 недель (окончание острой фазы), 12 недель, 24 недели и затем по клиническим показаниям. Лечение следует прекратить в случае превышения верхней границы нормы трансаминаз в 3 раза

При повышении дозы также проверить функцию печени с той же периодичностью, что и в начале лечения.

Длительность лечения составляет не менее 6 месяцев после прекращения эпизода депрессии.

Переход от терапии антидепрессантами препаратами СИОЗС/СИОЗСН к терапии агомелатином

После прекращения приема антидепрессантного препарата СИОЗС/СИОЗСН у пациентов могут появиться симптомы отмены терапии.

Прием агомелатина можно начинать немедленно, постепенно снижая дозы препарата СИОЗС/СИОЗСН.

Прекращение лечения не требует постепенного снижения дозы.

Пожилые пациенты

Эффективность и безопасность агомелатина (от 25 до 50 мг/день) была установлена у пожилых пациентов (< 75 лет). Эффекта у пациентов в возрасте ≥ 75 лет не наблюдалось, поэтому не следует назначать агомелатин пациентам этой возрастной группы. Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется.

Пациенты с нарушениями функции почек

При назначении Вальдоксана[®] пациентам с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность в связи с ограниченными клиническими данными.

Побочные действия

Очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота не установлена (на основании имеющихся данных провести оценку частоты развития не представляется возможным).

Часто

- головная боль, головокружение, сонливость, бессонница, мигрень, тревога
- тошнота, рвота, запор, боли в животе, повышение уровня трансаминаз АСТ и/или АЛТ (по данным клинических исследований превышение верхней границы нормы в 3 раза для АЛТ и/или АСАТ наблюдалось у 1,4% пациентов, принимавших агомелатин 25 мг/сутки и 2,5 % у пациентов, принимавших агомелатин 50 мг/сутки по сравнению с 0,6% пациентов, принимавших плацебо), диарея
- гипергидроз
- боль в спине
- чувство усталости

Нечасто

- беспокойство (связанные с симптомом раздражительность и усталость), агрессия, ночные кошмары и сновидения, парестезии
- синдром беспокойных ног
- тиннитус
- нарушения четкости зрения
- экзема, зуд, крапивница

Редко

- галлюцинации, мания/гипомания (эти симптомы могут быть из-за основного заболевания)
 - гепатит, печеночная недостаточность, желтуха, повышение щелочной фосфатазы (в 3 раза превышает верхнюю границу нормы) и гамма-глутамилтрансферазы* (GGT) (в 3 раза превышает верхнюю границу нормы)
 - эритематозная сыпь, отек лица и ангионевротический отек
 - повышение веса, снижение веса (на основании клинических исследований)
- Частота не установлена*
- возникновение суицидальных мыслей или суицидального поведения.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или одному из вспомогательных веществ препарата
- нарушения функции печени (т.е. цирроз или активное заболевание печени) или повышение уровня трансаминаз, в 3 раза превышающие верхний предел нормы
- сопутствующий прием мощных ингибиторов изофермента CYP1A2 (флувоксамин, ципрофлоксацин)
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- пожилые пациенты старше 75 лет

Лекарственные взаимодействия

Метаболизм агомелатина происходит в основном с участием цитохром P450 1A2 (CYP1A2) (90%) и CYP2C9/19 (10%). Препараты, которые взаимодействуют с этими изоферментами, могут привести к уменьшению или увеличению биодоступности агомелатина.

Было показано, что флувоксамин, мощный ингибитор CYP1A2 и умеренный ингибитор CYP2C9, оказывает выраженное ингибирующее действие на метаболизм агомелатина, что ведет к увеличению экспозиции агомелатина в 60 раз (в диапазоне от 12 до 412 раз).

Поэтому сопутствующий прием Вальдоксана® с мощными ингибиторами CYP1A2 (например, флувоксамином, ципрофлоксацином) противопоказан.

Комбинирование агомелатина с эстрогенами (умеренными ингибиторами CYP1A2) приводит к увеличению экспозиции агомелатина в несколько раз. Следует соблюдать осторожность при назначении агомелатина с другими умеренными ингибиторами CYP1A2 (например, с пропранололом, грепафлоксацином, эноксацином).

Рифампицин, индуктор всех трех цитохромов, вовлеченных в метаболизм агомелатина, может снижать биодоступность агомелатина.

Курение индуцирует цитохром CYP1A2 и снижает биодоступность агомелатина, особенно у заядлых курильщиков (≥ 15 сигарет/день).

Вальдоксан® не вызывает изменений в экспозиции других препаратов, метаболизм которых происходит с участием цитохрома P450 (CYP450).

Вальдоксан® не влияет на изменение свободных концентраций препаратов, которые хорошо связываются с белками плазмы, и наоборот.

Фармакодинамических или фармакокинетических взаимодействий Вальдоксана® с бензодиазепинами, препаратами лития, пароксетином, флуконазолом или теофиллином не выявлено.

Прием алкоголя в период терапии Вальдоксаном® не рекомендуется.

Развитие негативных клинических последствий одновременного применения ЭКТ (электроконвульсивной терапии) и Вальдоксана® маловероятно.

Особые указания

Случаи поражения печени, в том числе печеночная недостаточность (имеется несколько сообщений об исключительных случаях смертельного исхода или пересадки печени у пациентов с факторами риска для печени), повышение уровня ферментов печени, в 10 раз превышающее норму, гепатит и желтуха были зарегистрированы у пациентов. Большинство из них наступали в первые месяцы лечения. Характер повреждения печени был преимущественно гепатоцеллюлярный. После прекращения приема Вальдоксан®, содержание трансаминаз в сыворотке крови обычно возвращалось в норму.

Необходимо соблюдать осторожность перед началом лечения, а также проводить тщательный контроль на протяжении всего периода лечения у всех пациентов, особенно у пациентов с факторами риска повреждений печени и при комбинированном приеме лекарственных препаратов, предполагающих риск возникновения повреждений печени.

Перед началом лечения

Терапию Вальдоксаном® следует назначать исключительно после тщательной оценки соотношения пользы/риска у пациентов с факторами риска повреждений печени, например, ожирение/избыточный вес/неалкогольный стеатоз печени, диабеты, значимое употребление алкоголя, а также у пациентов, комбинированно принимающих лекарственные препараты, предполагающие риск возникновения повреждений печени.

Осуществление контроля функции печени у всех пациентов перед началом терапии является обязательным; лечение нельзя назначать пациентам с исходным значением ALT и/или AST в 3 раза превышающем верхнюю границу нормы. Необходимо соблюдать осторожность при назначении Вальдоксана® пациентам с повышенным уровнем трансаминаз перед началом лечения (превышение верхней границы нормы, но не более, чем в 3 раза).

Частота осуществления контроля функции печени

- перед началом лечения

- а затем:

- примерно через 3 недели

- примерно через 6 недель (конец острой фазы)
 - примерно через 12 и 24 недели (конец фазы стабилизации)
 - в последующем по клиническим показаниям.
- При увеличении дозы следует проводить печеночные пробы с той же частотностью, как и в начале терапии.

Если у пациента наблюдается повышение уровня трансаминаз в сыворотке, следует провести повторный контроль функции печени в ближайшие 48 часов.

В течение периода терапии

Лечение Вальдоксаном[®] следует немедленно прекратить, в случае если:

- у пациента развиваются симптомы или признаки потенциального повреждения печени (такие как темный цвет мочи, светло окрашенный кал, желтый цвет кожи/белков глаз, боль в правой верхней части живота, устойчивая впервые выявленная и необычная усталость)
- уровень трансаминаз в сыворотке превышает в 3 раза верхнее пороговое значение нормы.

После прекращения терапии Вальдоксаном[®] следует проводить повторный контроль функции печени до тех пор, пока уровень трансаминаз в сыворотке не придет в норму

Применение у детей и подростков

Вальдоксан[®] не рекомендуется для лечения депрессии у пациентов моложе 18 лет, так как безопасность и эффективность Вальдоксана в этой возрастной группе не установлена. В клинических исследованиях у детей и подростков, получавших другие антидепрессанты, суицидальное поведение (попытки суицида и суицидальные мысли) и враждебность (в основном, агрессия, оппозиционное поведение и гнев) наблюдались чаще, чем у тех, кто принимал плацебо.

Применение у пожилых пациентов с деменцией

Не следует назначать Вальдоксан[®] для лечения больших депрессивных эпизодов у пожилых пациентов с деменцией, так как безопасность и эффективность Вальдоксана[®] у этих пациентов не установлена.

Биполярное расстройство/ мания/ гипомания

При назначении пациентам, имеющим в анамнезе биполярное расстройство, манию или гипоманию, следует соблюдать осторожность и прекратить лечение, если у пациента развиваются маниакальные.

Суицид / суицидальные мысли:

Депрессия сопровождается повышенным риском суицидальных мыслей, нанесения себе телесных повреждений и суицида (суицидальные действия и проявления). Этот риск сохраняется до наступления значимой ремиссии. Поскольку в первые несколько и более недель лечения улучшение может не

наступить, то вплоть до улучшения состояния за пациентом следует вести тщательное наблюдение. Общая клиническая практика показывает, что на ранних стадиях выздоровления возможно повышение риска суицида.

Известно, что пациенты, имеющие в анамнезе суицидальные действия и проявления, или пациенты со значимым уровнем суицидальных мыслей до начала лечения, в большей степени подвержены риску суицидальных мыслей или попыток суицида и во время лечения за ними должно вестись тщательное наблюдение. При приеме антидепрессантов у пациентов моложе 25 лет существует повышенный риск суицидального поведения по сравнению с приемом плацебо.

Лечение этих пациентов и, в частности, пациентов с высокой степенью риска должно сопровождаться тщательным наблюдением, особенно на ранней стадии лечения и при изменениях дозы. Пациенты (и лица, осуществляющие уход за пациентами) должны быть предупреждены о необходимости отслеживания любых клинических ухудшений, суицидального поведения или мыслей, а также необычных изменений в поведении, и о том, что в случае появления этих симптомов необходимо сразу обратиться за медицинской помощью.

Следует соблюдать осторожность при назначении Вальдоксана® вместе с умеренными ингибиторами CYP1A2 (например, с пропранололом, грепафлоксацином, эноксацином), которые могут приводить к увеличению экспозиции агомелатина.

Препарат содержит лактозу, поэтому его не следует применять при врожденной галактоземии, глюкозо-галактозном мальабсорбционном синдроме, а также при дефиците лактазы Лаппа.

Беременность и период лактации

Данные о применении агомелатина беременными женщинами (менее 300 исходов беременности) отсутствуют или ограничены. В целях предосторожности предпочтительно избегать приема Вальдоксана в период беременности.

Неизвестно, выделяется ли агомелатин и/или его метаболиты в молоко у человека. Имеющиеся фармакодинамические и токсикологические данные, показывают, что агомелатин и/или его метаболиты выделяются в молоко. Нельзя исключить риск для новорожденных и младенцев. Принимая решение о прекращении кормления грудью или прекращении/воздержании от терапии Вальдоксаном, следует учитывать пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

Исследования репродуктивности у крыс и кроликов не показали воздействия агомелатина на фертильность.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами

Исследований действия препарата на способность вождения автотранспорта и управления механизмами не проводилось.

Пациентам следует соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов работ, требующих повышенного внимания и высокой скорости психомоторных реакций.

Передозировка

Симптомы: опыт передозировки агомелатина ограничен, были замечены боль в области эпигастрия, сонливость, утомляемость, тревожное возбуждение, беспокойство, напряженность, головокружение, цианоз или недомогание.

У пациента, принявшего 2450 мг агомелатина, восстановление произошло спонтанно, без сердечно-сосудистых и других нарушений со стороны жизненно важных систем и органов.

Лечение: специфических антидотов для агомелатина не известно. Действия при передозировке должны заключаться в лечении клинических симптомов и проведении обычного мониторинга. Рекомендуется медицинское наблюдение в стационаре.

Форма выпуска и упаковка

По 10 или 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 2 или 10 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в коробку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Les Laboratoires Servier Industrie (Ле Лаборатуар Сервье Индастри), Франция
или

Servier (Ireland) Industries Ltd (Сервье (Ирландия) Индастриз Лтд), Ирландия

Владелец регистрационного удостоверения

Les Laboratoires Servier (Ле Лаборатуар Сервье), Франция



Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по продукции, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Сервье Казахстан»

050020, г.Алматы, пр-т Достык 310г, Бизнес центр, 3 этаж

Тел.: (727) 386 76 62/ 63/64/70/71

Факс: (727) 386 76 67

Электронная почта: kazadinfo@kz.netgrs.com