

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «29» октября 2024г.
№N080629

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Вальдоксан, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Агомелатин.

2.2 Качественный и количественный состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит
активное вещество: агомелатин 25 мг.


вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 61.84 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжево-желтого цвета, с оттиском голубого цвета  на одной стороне.

При производстве «ООО СЕРВЬЕ РУС», Россия

Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжево-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Вальдоксан предназначен для лечения большого депрессивного расстройства у взрослых.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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 (см. разделы 4.3 и 4.4).

В ходе лечения следует контролировать уровень трансаминаз периодичностью: через 3 недели, 6 недель (окончание острой фазы), 12 недель, 24 недели (окончание фазы стабилизации) и затем по клиническим показаниям (см. также раздел 4.4). Лечение следует прекратить в случае превышения верхней границы нормы трансаминаз в 3 раза (см. разделы 4.3 и 4.4). При повышении дозы также проверить функцию печени с той же периодичностью, что и в начале лечения.

Продолжительность терапии

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

Переход от терапии антидепрессантами СИОЗС/СИОЗСН к терапии агомелатином

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

Следует обратиться к Общим характеристикам препарата СИОЗС/СИОЗСН, чтобы узнать о правильном прекращении терапии во избежание появления данных симптомов. Прием агомелатина можно начинать немедленно, постепенно снижая дозы препарата СИОЗС/СИОЗСН (см. раздел 5.1).

Отмена терапии

Прекращение лечения не требует постепенного снижения дозы.

Особые группы пациентов

Дети

Безопасность и эффективность агомелатина у детей в возрасте от 2 лет для лечения депрессивных эпизодов тяжелой степени установлено не было. Данные отсутствуют (см. раздел 4.4).

Значимых сведений о применении агомелатина у детей в возрасте от рождения и до 2 лет для лечения депрессивных эпизодов тяжелой степени нет.

Пациенты пожилого возраста

Эффективность и безопасность агомелатина (от 25 до 50 мг/сутки) была установлена у пожилых пациентов, страдающих депрессией (< 75 лет). Эффекта у пациентов ≥ 75 лет не задокументировано. Поэтому не следует назначать агомелатин пациентам этой возрастной группы (см. разделы 4.4 и 5.1). Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Агомелатин противопоказан пациентам с нарушениями функции печени (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек релевантных изменений фармакокинетических параметров агомелатина отмечено не было. По применению агомелатина у пациентов с большими депрессивными эпизодами, страдающими нарушением почечной функции средней или тяжелой степени, имеются лишь ограниченные клинические данные, поэтому при назначении агомелатина этим пациентам следует соблюдать осторожность.

Способ применения

Для перорального применения.

Таблетки препарата Вальдоксан можно принимать независимо от приема пищи.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- нарушения функции печени (т.е. цирроз или активное заболевание печени) или повышение уровня трансаминаз, в 3 раза превышающие верхний предел нормы (см. разделы 4.2 и 4.4).

- сопутствующий прием мощных ингибиторов изофермента CYP1A2 (флувоксамин, ципрофлоксацин) (см. раздел 4.5).
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- пожилые пациенты старше 75 лет

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Мониторинг функции печени

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, принимавших агомелатин в пострегистрационном периоде (см. раздел 4.8). Большинство из них наступали в первые месяцы лечения. Характер повреждения печени является преимущественно гепатоцеллюлярным и сопровождается повышением трансаминаз в сыворотке крови, которое обычно возвращается в норму после прекращения приема агомелатина.

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
- алкоголизм и/или значимое употребление алкоголя,

а также у пациентов, комбинирующе 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 (см. раздел 4.3). 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 (см. раздел 4.2).

Пожилые пациенты

У пациентов ≥ 75 лет эффекта агомелатина не задокументировано, поэтому агомелатин не следует назначать пациентам этой возрастной группы (см. также разделы 4.2 и 5.1).

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 симптомы (см. раздел 4.8).

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. Мета-анализ плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессантов с участием взрослых пациентов, страдающих психическими заболеваниями, показал, что 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.

Комбинирование с ингибиторами CYP1A2 (см. разделы 4.3 и 4.5)

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

Непереносимость лактозы

Вальдоксан содержит лактозу. Не следует назначать этот препарат пациентам с редко встречающимися проблемами наследственной непереносимости лактозы, общей лактазной недостаточностью или плохой абсорбцией глюкозы-галактозы.

Содержание натрия

Вальдоксан содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной таблетке, т. е. практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Потенциальные взаимодействия с агомелатином

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. Хотя особых тревожных сигналов, связанных с безопасностью 800 пациентов, получавших препарат в комбинации с эстрогенами, получено не было, следует соблюдать осторожность при назначении агомелатина с другими умеренными ингибиторами CYP1A2 (например, с пропранололом, эноксацином), пока не будет получено больше опытных данных (см. раздел 4.4).

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) (см. раздел 5.2).

Потенциал влияния агомелатина на другие медицинские препараты

In vivo агомелатин не индуцирует изоферменты CYP450. Агомелатин не ингибирует ни CYP1A2 *in vivo*, ни другие CYP450 *in vitro*. Поэтому агомелатин не будет вызывать изменений в экспозиции медицинских препаратов, метаболизм которых происходит с участием CYP450.

Другие медицинские препараты

В ходе клинических испытаний I фазы с участием целевой популяции не было обнаружено доказательств фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия с медицинскими препаратами, которые, предположительно, будут часто назначаться одновременно с Вальдоксаном: бензодиазепинами, литием, пароксетином, флуконазолом или теофиллином.

Алкоголь

Сочетать агомелатин с алкоголем не рекомендуется.

Электросудорожная терапия (ЭСТ)

Опыта комбинированного применения агомелатина и ЭСТ нет. Исследования на животных не выявили проконвульсивных свойств препарата (см. раздел 5.3). Поэтому считается маловероятным, чтобы применение ЭСТ на фоне терапии агомелатином привело к развитию клинических последствий.

Дети и подростки

Исследования воздействия препарата проводились только для взрослых.

4.6 Фертильность, беременность и лактация.

Беременность

Данные о применении агомелатина беременными женщинами (менее 300 исходов беременности) отсутствуют или ограничены. Данные исследований на животных не указывают на какой-либо прямой или косвенный вредный эффект препарата, связанный с беременностью, развитием эмбриона/плода, родами или развитием новорожденного (см. раздел 5.3). В целях безопасности следует избегать приема Вальдоксана в период беременности.

Кормление грудью

Пока неизвестно, выделяется ли агомелатин или его метаболиты с молоком у человека. Фармакодинамические/токсикологические данные о применении у животных показали выделение агомелатина и его метаболитов с молоком (см. раздел 5.3), поэтому риск для новорожденного/младенца не может быть исключен. Необходимо принять решение о прекращении кормления грудью или прекращении/воздержании от терапии Вальдоксаном, принимая во внимание пользу кормления для ребенка и терапии для женщины.

Фертильность

Исследования репродуктивности у крыс и кроликов не показали воздействия агомелатина на фертильность (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Агомелатин оказывает незначительное влияние на способность вождения автотранспорта и управления механизмами.

Поскольку головокружение и сонливость – частые нежелательные реакции, следует предупредить пациентов о том, что им следует быть особенно внимательными при вождении и управлении механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Краткое изложение профиля безопасности

Нежелательные реакции, как правило, были легкими или умеренными и наступали в течение первых двух недель лечения. Наиболее распространенными нежелательными реакциями были головная боль, тошнота и головокружение.

Эти нежелательные реакции были, как правило, проходящими и обычно не приводили к прекращению терапии.

Сведенный в таблицу перечень нежелательных реакций

В таблице ниже приводится перечень нежелательных реакций, наблюдавшихся в ходе контролируемых по плацебо и контролируемых по активному препарату клинических испытаний.

Нежелательные реакции приводятся ниже и соответствуют следующему: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$), неизвестно (невозможно провести оценку на основании имеющихся данных). Частота не была скорректирована на плацебо.

Системно-органный класс	Частота	Предпочтительный термин
Со стороны психики	Часто	Тревога
		Необычные сновидения*
	Нечасто	Суицидальные мысли или поведение (см. раздел 4.4)
		Возбужденное состояние и связанные с ним симптомы* (такие как раздражительность и беспокойство)
		Агрессия*
		Ночные кошмары*

Системно-органный класс	Частота	Предпочтительный термин
		Мания/гипомания* Эти симптомы могут также быть вызваны имеющимся заболеванием (см. раздел 4.4) Спутанность сознания*
	Редко	Галлюцинации*
Со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Головокружение
		Сонливость
		Бессонница
	Нечасто	Мигрень
		Парестезия
Синдром беспокойных ног*		
Редко	Акатизия*	
Со стороны органа зрения	Нечасто	Нечеткость зрения
Со стороны органа слуха и равновесия	Нечасто	Тиннитус*
Со стороны пищеварительной системы	Часто	Тошнота
		Диарея
		Запор
		Боль в животе
		Рвота*
Со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Увеличение значений аланин-аминотрансферазы (ALT) и/или аспартат-аминотрансферазы (AST) (по данным клинических исследований превышение верхней границы нормы в 3 раза для ALT и/или AST наблюдалось у 1,2% пациентов, принимавших агомелатин 25 мг/сутки, и 2,6 % у пациентов, принимавших агомелатин 50 мг/сутки по сравнению с 0,5% пациентов, принимавших плацебо).
		Нечасто
	Редко	Гепатит
		Увеличение значений щелочной фосфатазы* (более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы)
		Печеночная недостаточность* (1) Желтуха*
	Со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто
Экзема		
Зуд*		
Крапивница*		
Редко		Эритематозная сыпь
		Отек лица и ангионевротический отек*
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Часто	Боль в спине
	Нечасто	Миалгия*
Со стороны почек и мочевыводящих путей	Редко	Задержка мочи*
Расстройства общего характера и в месте введения	Часто	Усталость
Лабораторные исследования	Часто	Увеличение массы тела*
	Нечасто	Понижение массы тела*

* Частота нежелательных реакций, обнаруженных в спонтанных сообщениях, оценивается по данным клинических исследований.

(1) Поступали сообщения о редких случаях летального исхода или пересадки печени у пациентов с факторами риска заболеваний печени.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

Симптомы

Опыт передозировки агомелатина ограничен. Были замечены боль в области эпигастрии, сонливость, утомляемость, тревожное возбуждение, беспокойство, напряженность, головокружение, цианоз или одышка.

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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Психоаналептики. Антидепрессанты.

Антидепрессанты другие. Агомелатин.

Код АТХ N06AX22

Механизм действия

Агомелатин – это агонист мелатониновых рецепторов (MT₁-MT₂) и антагонист серотониновых рецепторов 5-HT_{2C}. Исследования связывания показывают, что агомелатин не влияет на захват моноаминов и не обладает сродством к α и β адренергическим, гистаминовым, холинергическим, дофаминовым и бензодиазепиновым рецепторам.

Агомелатин ресинхронизирует циркадные ритмы у животных моделей нарушения циркадных ритмов. Агомелатин специфично повышает высвобождение норадреналина и дофамина в лобной области коры мозга и не влияет на внеклеточные уровни серотонина.

Фармакодинамические эффекты

Агомелатин оказывает антидепрессантоподобный эффект на животные модели депрессии (проведение теста приобретенной беспомощности, теста поведенческого отчаяния, теста легкого хронического стресса), а также моделей с нарушениями синхронизации циркадного ритма и моделей, связанных со стрессом или состоянием тревожности.

У человека агомелатин обладает свойствами положительного сдвига фаз, он приближает фазу сна, приводит к снижению температуры тела и началу секреции мелатонина.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность агомелатина при лечении больших депрессивных эпизодов изучались в ходе клинической программы, в которой приняло участие 7900 пациентов, принимавших агомелатин.

Для изучения краткосрочной эффективности агомелатина при лечении большого депрессивного расстройства у взрослых было проведено десять плацебо-контролируемых исследований с фиксированной дозой и и/или повышением дозы. В конце лечения (через 6 или 8 недель) в 6 из 10 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований краткосрочного приема была показана значимая эффективность агомелатина 25-50 мг. Основной конечной точкой было изменение показателя по шкале HAM-D-17 по сравнению с исходным уровнем. Разницы между агомелатином и плацебо не было показано в двух исследованиях, в котором препарат активного контроля, пароксетин или флуоксетин, показал чувствительность анализа. Прямое сравнения агомелатина с пароксетином и флуоксетином не проводилось, так как эти препараты активного контроля были добавлены с целью установления чувствительности анализа исследований. Сделать какие-либо выводы в двух других исследованиях было невозможно, потому что препараты активного контроля пароксетин и флуоксетин не показали отличий от плацебо. Однако в этих исследованиях не позволялось увеличивать начальную дозу агомелатина, пароксетина или флуоксетина, даже при недостаточной реакции на лечение.

Во всех положительных плацебо-контролируемых исследованиях эффективность также была показана у пациентов с более тяжелой депрессией (исходный балл по шкале HAM-D ≥ 25).

Уровень реакции на лечение при приеме агомелатина был со статистической значимостью выше, чем при приеме плацебо.

Превосходство (2 исследования) или отсутствие меньшей эффективности (4 исследования) было выявлено в шести из семи исследований клинической эффективности с участием гетерогенных популяций взрослых пациентов, страдающих депрессивными расстройствами, по сравнению с препаратами СИОЗС/СИОЗСН (сертралин, эсциталопрам, флуоксетин, венлафаксин или дулоксетин). Антидепрессивный эффект был оценен по шкале HAM-D-17 по первичной или вторичной конечной точке.

Сохранение антидепрессивной эффективности было показано в исследовании предупреждения рецидивов. Пациенты, отвечавшие на агомелатин 25-50 мг при приеме один раз в день в открытом 8/10-недельном лечении острой фазы, были рандомизированы на прием либо агомелатина 25-50 мг один раз в день, либо на прием плацебо в течение последующих 6 месяцев. Агомелатин 25-50 мг один раз в день показал статистически значимое превосходство над плацебо ($p=0,0001$) по первичному критерию результата, предупреждению рецидивов депрессии, которая измерялась как время до наступления рецидива. Частота рецидивов в течение 6 месяцев двойного слепого периода продолженного наблюдения составила 22% для агомелатина и 47% для плацебо.

Агомелатин не влияет память и скорость реакции в дневное время у здоровых добровольцев. У пациентов с депрессией прием агомелатина 25 мг увеличивал медленноволновой сон, не меняя продолжительности сна с БДГ (быстрым движением глаз) или латентности БДГ. Агомелатин 25 мг также приближает наступление сна и время минимальной частоты сердечных сокращений. Начиная с первой недели лечения, значимо улучшилось засыпание и качество сна, которое не сопровождалось двигательной заторможенностью в дневное время, по оценке пациентов.

Специальное сравнительное исследование сексуальной дисфункции показало, что по показателям полового возбуждения или оргазма по шкале сексуальных явлений (SEAFX) у депрессивных пациентов с ремиссией, принимавших агомелатин, наблюдалась численная тенденция (статистически незначимая) к меньшему количеству

сексуальных дисфункций, чем при приеме венлафаксина. Объединенный анализ исследований с использованием арizonской шкалы оценки сексуальной жизни (ASEX) показал, что прием агомелатина не сопровождается сексуальной дисфункцией. У здоровых добровольцев агомелатин при сравнении с пароксетином не нарушает половую функцию.

В клинических исследованиях агомелатин был нейтрален по эффекту на частоту сердечных сокращений и артериальное давление.

В исследовании, проведенном для оценки симптомов отмены с помощью контрольного списка признаков и симптомов отмены лечения (DESS) у пациентов с ремиссией, было показано, что при резком прекращении лечения агомелатин синдрома отмены не вызывал.

Согласно измерениям, проведенным в ходе исследований с участием здоровых добровольцев по специальной визуальной аналоговой шкале или контрольному списку опросника исследовательского центра привыкания (ARCI) из 49 вопросов, агомелатин лишен потенциала злоупотребления.

8-недельное плацебо-контролируемое исследование агомелатина в дозе 25-50 мг/сутки у пожилых пациентов, страдающих депрессивными расстройствами (≥ 65 лет, N=222, из которых 151 пациент принимал агомелатин), продемонстрировало статистически значимую разницу в 2,67 итоговых балла по шкале HAM-D по первичному критерию оценки. Анализ доли пациентов, отвечающих на лечение, показал отличие в пользу агомелатина. Улучшения у очень пожилых пациентов не наблюдалось (≥ 75 лет, N= 69, из которых 48 принимали агомелатин). Переносимость агомелатина у пожилых пациентов была сравнима с переносимостью, наблюдавшейся у более молодых взрослых пациентов.

3-недельное контролируемое исследование было проведено с участием пациентов, страдающих депрессивным расстройством, чье состояние недостаточно улучшалось в результате приема пароксетина (СИОЗС) или венлафаксина (СИОЗСН). При переходе от терапии этими антидепрессантами на терапию агомелатином, симптомы отмены терапии возникали после прекращения терапии препаратами СИОЗС или СИОЗСН как после резкого прекращения приема, так и после постепенного прекращения приема, принимаемого ранее препарата. Эти симптомы отмены терапии могут быть приняты за отсутствие раннего эффекта агомелатина.

Процентная доля пациентов, испытывающих как минимум один симптом отмены спустя одну неделю после прекращения лечения препаратами СИОЗС/СИОЗСН, была ниже в группе пациентов с длительным периодом снижения дозы (постепенное прекращение приема препаратов СИОЗС/СИОЗСН в течение 2 недель), чем в группе пациентов с коротким периодом снижения дозы (постепенное прекращение терапии препаратами СИОЗС/СИОЗСН в течение 1 недели) и в группе пациентов с резкой сменой лечения (резкое прекращение приема препарата): 56,1%, 62,6 % и 79,8%, соответственно.

Дети

Европейское агентство по лекарственным средствам отсрочило выполнение обязательства представлять результаты исследований агомелатина в одной или более подгруппах детей и подростков при лечении депрессивных эпизодов (информацию о применении у детей и подростков см. в разделе 4.2).

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При пероральном приеме агомелатин быстро и хорошо ($\geq 80\%$) абсорбируется. Его абсолютная биодоступность низка ($< 5\%$ при приеме внутрь в терапевтических дозах) и сильно варьируется у разных людей. Его биодоступность у женщин выше, чем у мужчин. Биодоступность повышается при приеме пероральных контрацептивов и снижается при курении. Максимальная концентрация в плазме 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 (стандартной или повышенной жирности) не меняет биодоступности и скорости абсорбции препарата. Их вариабельность повышается при приеме пищи с повышенной жирностью.

Распределение

Объем распределения в равновесном состоянии составляет около 35 л. Связывание с белками плазмы составляет 95% независимо от концентрации и не меняется ни у пациентов более пожилого возраста, ни у пациентов с нарушением функции почек, но свободная фракция увеличивается вдвое при нарушении функции печени.

Биотрансформация

При пероральном приеме агомелатин быстро метаболизируется, в основном с участием печеночного изофермента CYP1A2, изоферменты CYP2C9 и CYP2C19 также участвуют в нем, но в меньшей степени.

Основные метаболиты, гидроксированный и деметилированный агомелатин, не активны, они быстро конъюгируются и выводятся с мочой.

Элиминация

Выведение происходит быстро. Средний период полувыведения из плазмы составляет от 1 до 2 часов. Клиренс высокий (около 1100 мл/мин), в основном происходит за счет метаболизма.

Экскреция происходит в основном с мочой (80%) в форме метаболитов. Экскреция неизмененного вещества с мочой ничтожно мала.

При повторном приеме кинетика не меняется.

Нарушение функции почек

Релевантных изменений фармакокинетических параметров у пациентов с тяжелым нарушением функции почек отмечено не было (n=8, однократная доза 25 мг), но следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с нарушением функции почек тяжелой и средней степени, так как клинические данные о применении препарата у таких пациентов очень ограничены (см. раздел 4.2).

Нарушение функции печени

В специальном исследовании с участием пациентов с циррозом печени, страдающих хроническим легким (тип А по классификации Чайлда-Пью) или средним (тип В по классификации Чайлда-Пью) нарушением функции печени, экспозиция агомелатина 25 мг намного увеличивается (в 70 и 140 раз, соответственно) по сравнению с экспозицией у пациентов, не страдающих нарушением функции печени, но близких по другим параметрам (возраст, вес и привычка к курению) (см. раздел 4.2, 4.3 и 4.4).

Пожилые пациенты

В фармакокинетических исследованиях с участием пожилых пациентов (≥ 65 лет), было отмечено, что при приеме дозы 25 мг средние значения AUC и C_{max} были примерно в 4 и 13 раз выше у пациентов в возрасте ≥ 75 лет в сравнении с пациентами в возрасте < 75 лет. Небольшое общее количество пациентов, получавших дозу в 50 мг, не позволяет сделать какие-либо выводы. У пожилых пациентов корректировки дозы не требуется.

Этническая группа

Нет данных о влиянии расы на фармакокинетику агомелатина.

5.3. Данные доклинической безопасности

При однократном и повторном введении высоких доз у мышей, крыс и обезьян наблюдался седативный эффект.

У грызунов отмечалось выраженное индуцирование CYP2B, а также умеренное индуцирование CYP1A и CYP3A при дозировках от 125 мг/кг/день, тогда как у обезьян индуцирование CYP2B и CYP3A было слабым при дозировке 375 мг/кг/день. В ходе исследований токсичности повторных доз гепатотоксичности у грызунов и обезьян отмечено не было.

Агомелатин проникает в плаценту и зародыш у беременных крыс.

Репродуктивные исследования у крыс и кроликов не показали влияния агомелатина на фертильность, развитие плода, пре- и постнатальное развитие.

С агомелатином был проведен полный комплекс стандартных исследований генотоксичности *in vitro* и *in vivo*, который показал отсутствие мутагенного и кластогенного потенциала агомелатина.

В ходе исследований канцерогенности агомелатин приводил к учащению случаев опухолей печени у крыс и мышей при дозах как минимум в 110 раз превышавших терапевтическую дозу. Опухоли печени, вероятнее всего, связаны с индуцированием ферментов, характерным для грызунов. Частота возникновения доброкачественных фиброаденом молочных желез, замеченная у крыс, увеличивалась при высоких экспозициях (в 60 раз превышающих терапевтическую дозу), но оставалась в пределах того, что наблюдается у контрольных животных.

Фармакологические исследования безопасности не выявили воздействия агомелатина на ток HERG (human Ether à-go-go Related Gene) или на потенциал действия клеток Пуркиньи у собак. У мышей и крыс при внутрибрюшинном введении в дозах до 128 мг/кг агомелатин не показал проконвульсивных свойств.

Влияния агомелатина на поведенческие характеристики, функцию зрения и репродуктивную функцию молодых животных не наблюдалось. Наблюдалось легкое и не зависящее от дозы снижение массы тела, связанное с фармакологическими свойствами, а также некоторое незначительное влияние на половые пути у самца без какого-либо снижения репродуктивного потенциала.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества:

Лактозы моногидрат

Магния стеарат

Крахмал кукурузный

Повидон

Кремния диоксид коллоидный безводный

Натрия крахмала гликолат (тип А)

Кислота стеариновая

Оболочка:

глицерол

гипромеллоза

железа (III) оксид желтый E172

макрогол 6000

магния стеарат

титана диоксид E 171

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года

Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 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 упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в коробку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Специальных требований по утилизации нет.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Les Laboratoires Servier (Ле Лаборатуар Сервье)

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex France (Франция)

Тел: +33 (0)1 55 72 60 00

www.servier.com



7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

ТОО «Сервье Казахстан»

Республика Казахстан

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

Тел.: +7 (727) 386 76 62/63/64/70/71

Факс: +7 (727) 386 76 67

kazadinfo@servier.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№018656

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 19 января 2012 г.

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 25 ноября 2016 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және фармацевтикалық
бақылау комитеті» РММ
төрағасының
2024ж. «29» қазан
№N080629 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ

Вальдоксан, 25 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Агомелатин.

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Үлбірлі қабықпен қапталған бір таблетканың құрамында

белсенді зат: агомелатин 25 мг.


қосымша заттар: лактоза моногидраты 61.84 мг.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1-тармақтан қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

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

Бір жағында  көгілдір түсті бедері бар, ұзынша пішінді, екі беті дөңес, қызғылт сары - сары түсті үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

«СЕРВЬЕ РУС ЖШҚ», Ресей өндірісі кезінде

Ұзынша пішінді, екі беті дөңес, қызғылт сары - сары түсті үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

4.КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ

4.1 Қолданылуы

Вальдоксан ересектердегі үлкен депрессиялық бұзылысты емдеуге арналған.

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Ұсынылатын доза: ішке 25 мг (1 таблетка) тәулігіне 1 рет, ұйықтар алдында. Қажет болған жағдайда, екі апталық емдеуден кейін доза тәулігіне 1 рет 50 мг (2 таблетка) дейін ұлғайтылуы мүмкін. Препараттың ең жоғары тәуліктік дозасы 50 мг құрайды. Дозаны ұлғайту туралы шешім қабылдағанда, трансаминазалар құрамының жоғарылау қаупін ескеру керек. Дозаны 50 мг-ға кез келген ұлғайту әрбір пациент үшін жеке пайда/қауіп арақатынасын ескере отырып және бауыр функциясын тұрақты бақылау кезінде жүргізілуі тиіс.

Емдеуді бастамас бұрын бауыр функциясын тексеру үшін тест жүргізу керек. Трансаминазалар қалыптың жоғарғы шегінен 3 есе асқан жағдайда емдеуді бастауға болмайды (4.3 және 4.4-бөлімдерді қараңыз).

Емдеу барысында трансаминазалар деңгейін кезеңділікпен бақылау керек: 3 аптадан, 6 аптадан кейін (жедел фазаның аяқталуы), 12 аптадан, 24 аптадан кейін (тұрақтану фазасының аяқталуы) және одан кейін клиникалық көрсеткіштер бойынша (сондай-ақ 4.4-бөлімді қараңыз). Трансаминазалар қалыптың жоғарғы шегінен 3 есе асқан жағдайда емдеуді тоқтату керек (4.3 және 4.4-бөлімдерді қараңыз). Дозаны арттырған кезде бауыр функциясын емнің басындағы жиілікпен тексеру керек.

Терапияның ұзақтығы

Емдеу ұзақтығы депрессия эпизоды тоқтатылғаннан кейін кемінде 6 айды құрайды.

СКҚСТ/СКҚСТН антидепрессантты препараттарымен емдеуден агомелатинмен емдеуге көшу

СКҚСТ/СКҚСТН антидепрессантты препаратын қабылдауды тоқтатқаннан кейін пациенттерде емді тоқтату симптомдары пайда болуы мүмкін.

Осы симптомдардың пайда болуын болдырмау үшін емді дұрыс тоқтату туралы білу үшін СКҚСТ/СКҚСТН препаратының жалпы сипаттамаларына жүгіну керек. Агомелатинді қабылдауды дереу, СКҚСТ/СКҚСТН препаратының дозасын біртіндеп төмендетіп бастауға болады (5.1-бөлімді қараңыз).

Терапияны тоқтату

Емдеуді тоқтату дозаны біртіндеп төмендетуді талап етпейді.

Пациенттердің ерекше топтары

Балалар

Ауыр дәрежелі депрессиялық эпизодтарды емдеу үшін 2 жастан асқан балалардағы агомелатиннің қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталған жоқ. Деректер жоқ (4.4-бөлімді қараңыз).

Ауыр дәрежедегі депрессиялық эпизодтарды емдеу үшін туғаннан бастап 2 жасқа дейінгі балаларда агомелатинді қолдану туралы маңызды мәліметтер жоқ.

Егде жастағы пациенттер

Депрессиямен ауыратын егде жастағы пациенттерде (<75 жас) агомелатиннің тиімділігі мен қауіпсіздігі (тәулігіне 25-тен 50 мг-ға дейін) анықталды. ≥ 75 жастағы пациенттердегі әсер құжатталмаған. Сондықтан агомелатинді осы жас тобындағы пациенттерге тағайындауға болмайды (4.4 және 5.1-бөлімдерді қараңыз). Жасына байланысты дозаны түзету талап етілмейді (5.2-бөлімді қараңыз).

Бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер

Агомелатинді бауыр функциясы бұзылған пациенттерге қолдануға болмайды (4.3, 4.4 және 5.2-бөлімдерді қараңыз).

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бүйрек функциясының ауыр бұзылулары бар пациенттерде агомелатиннің фармакокинетикалық параметрлерінде релевантты өзгерістер байқалған жоқ. Бүйрек функциясының орташа немесе ауыр дәрежедегі бұзылуынан зардап шегетін үлкен депрессиялық эпизодтары бар пациенттерде агомелатинді қолдану бойынша тек шектеулі клиникалық деректер бар, сондықтан агомелатинді осы пациенттерге тағайындағанда сақ болу керек.

Қолдану тәсілі

Пероральді қолдануға арналған.

Вальдоксан препаратының таблеткаларын тамақтануға қарамастан қабылдауға болады.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- белсенді затқа немесе 6.1-бөлімде берілген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық

- бауыр функциясының бұзылуы (яғни цирроз немесе бауырдың белсенді ауруы) немесе қалыптың жоғарғы шегінен 3 есе асатын трансаминазалар деңгейінің жоғарылауы (4.2 және 4.4-бөлімдерді қараңыз).

- СУР1А2 изоферментінің күшті тежегіштерін қатар қабылдау (флувоксамин, ципрофлоксацин) (4.5-бөлімді қараңыз).
- балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдер
- 75 жастан асқан егде жастағы пациенттер

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары

Бауыр функциясының мониторингі

Бауырдың зақымдану жағдайлары, оның ішінде бауыр жеткіліксіздігі (бауыр үшін қауіп факторлары бар пациенттерде өлім нәтижесінің немесе бауырды ауыстырып салған ерекше жағдайлары туралы бірнеше хабарлама бар), бауыр ферменттері деңгейінің қалыптан 10 есе жоғарылауы, гепатит және сарғаю тіркеуден кейінгі кезеңде агомелатинді қабылдаған пациенттерде тіркелді (4.8-бөлімді қараңыз). Олардың көпшілігі емдеудің алғашқы айларында басталды. Бауырдың зақымдану сипаты негізінен гепатоцеллюлярлы болып табылады және қан сарысуындағы трансаминазалардың жоғарылауымен бірге жүреді, ол әдетте агомелатинді қабылдауды тоқтатқаннан кейін қалпына келеді.

Емдеуді бастар алдында сақтықты сақтау, сондай-ақ барлық пациенттерде, әсіресе бауырдың зақымдану қауіп факторлары бар пациенттерде және бауырдың зақымдану пайда болу қауіпін болжайтын дәрілік препараттарды біріктіріп қабылдау кезінде емдеудің барлық кезеңі ішінде мұқият бақылау жүргізу қажет.

Емдеуді бастар алдында

Вальдоксан терапиясын бауырдың зақымдану қауіп факторлары бар пациенттерде пайда/қауіп арақатынасын мұқият бағалағаннан кейін ғана тағайындау керек, мысалы:

- семіздік / артық салмақ/бауырдың алкогольсіз стеатозы, диабет
- алкогольизм және/немесе алкогольді көп тұтыну,

сондай-ақ бауыр зақымдануының пайда болу қауіпін болжайтын дәрілік препараттарды біріктіріп қабылдайтын пациенттерде.

Емді бастар алдында барлық пациенттерде бауыр функциясын бақылауды жүзеге асыру міндетті болып табылады; ALT және/немесе AST бастапқы мәні қалыптың жоғарғы шегінен 3 есе асатын пациенттерге емдеуді тағайындауға болмайды (4.3-бөлімді қараңыз). Вальдоксанды трансаминазалар деңгейі жоғары пациенттерге емдеуді бастар алдында тағайындағанда сақ болу қажет (қалыптың жоғарғы шегінен асатын, бірақ 3 еседен артық емес).

Бауыр функциясын бақылауды жүзеге асыру жиілігі

- емдеуді бастар алдында

- содан кейін:

- шамамен 3 аптадан кейін
- шамамен 6 аптадан кейін (жедел кезеңнің соңы)
- шамамен 12 және 24 аптадан кейін (тұрақтандыру кезеңінің соңы)
- кейіннен клиникалық көрсеткіштер бойынша.

- Дозаны ұлғайтқан кезде емнің басындағыдай жиілікпен бауыр сынамаларын жүргізген жөн.

Егер пациентте сарысуда трансаминазалар деңгейінің жоғарылауы байқалса, алдағы 48 сағат ішінде бауыр функциясына қайта бақылау жүргізу керек.

Терапия кезеңі ішінде

Вальдоксанмен емдеуді дереу тоқтату керек, егер:

- пациентте бауырдың потенциалды зақымдану симптомдары немесе белгілері дамыса (мысалы, несеп түсінің қараюы, ашық түсті нәжіс, терінің/көздің ағының сары түсті болуы, іштің оң жақ жоғарғы бөлігінің ауыруы, тұрақты алғашқы анықталған және ерекше шаршау)
- сарысудағы трансаминазалардың деңгейі қалыптың жоғарғы шекті мәнінен 3 есе асса.

Вальдоксанмен емді тоқтатқаннан кейін сарысудағы трансаминазалар деңгейі қалыпқа келгенше бауыр функциясына қайта бақылау жүргізу керек

Балалар мен жасөспірімдерде қолдану

Вальдоксан 18 жасқа дейінгі пациенттерде депрессияны емдеу үшін ұсынылмайды, өйткені Вальдоксанның осы жас тобындағы қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Клиникалық зерттеулерде басқа антидепрессанттарды қабылдаған балалар мен жасөспірімдерде суицидтік мінез-құлық (суицид әрекеттері және суицидтік ойлар) және дұшпандық (негізінен озбырлық, оппозициялық мінез-құлық және ашу) плацебо қабылдағандарға қарағанда жиі байқалды (4.2-бөлімді қараңыз).

Егде жастағы пациенттер

≥ 75 жастағы пациенттерде агомелатин әсері құжатталмаған, сондықтан агомелатинді осы жас тобындағы пациенттерге тағайындауға болмайды (сондай-ақ 4.2 және 5.1-бөлімдерді қараңыз).

Деменциясы бар егде жастағы пациенттерде қолдану

Деменциясы бар егде жастағы пациенттерде үлкен депрессиялық эпизодтарды емдеу үшін Вальдоксанды тағайындауға болмайды, өйткені бұл пациенттерде Вальдоксанның қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Биполярлық бұзылыс / мания / гипомания

Анамнезінде биполярлық бұзылыс, мания немесе гипомания бар пациенттерге тағайындағанда сақ болу және егер пациентте маниакальді симптомдар дамыса емдеуді тоқтату керек (4.8-бөлімді қараңыз).

Суицид / суицидтік ойлар:

Депрессия суицидтік ойлардың, өз денесіне өзі зақым келтіру және суицид (суицидтік әрекеттер мен көріністер) қаупінің жоғарылауымен қатар жүреді. Бұл қауіп маңызды ремиссия басталғанға дейін сақталады. Емдеудің алғашқы бірнеше немесе одан да көп апталарында жақсару болмауы мүмкін болғандықтан, пациентке жағдайы жақсарғанға дейін мұқият бақылау жүргізу керек. Жалпы клиникалық практика көрсеткендей, сауығудың ерте кезеңдерінде суицид қаупі жоғарылауы мүмкін.

Анамнезінде суицидтік әрекеттері мен көріністері бар пациенттер немесе емдеу басталғанға дейін суицидтік ойлардың елеулі деңгейі бар пациенттер суицидтік ойлар немесе суицид әрекеттер қаупіне көбірек ұшырайтыны және емдеу кезінде оларға мұқият бақылау жүргізілуі тиіс екені белгілі. Психикалық аурумен ауыратын ересек пациенттердің қатысуымен антидепрессанттардың плацебо-бақыланатын клиникалық зерттеулерінің мета-талдауы 25 жасқа дейінгі пациенттерде антидепрессанттарды қабылдаған кезде плацебо қабылдаумен салыстырғанда суицидтік мінез-құлық қаупі жоғары екенін көрсетті.

Осы пациенттерді, атап айтқанда, жоғары қауіп дәрежесі бар пациенттерді емдеу, әсіресе емдеудің ерте сатысында және дозаның өзгеруі кезінде мұқият бақылаумен өтуі тиіс. Пациенттерге (және пациенттерге күтім жасайтын адамдарға) кез келген клиникалық нашарлауды, суицидтік мінез-құлықты немесе ойларды, сондай-ақ мінез-құлықтағы ерекше өзгерістерді қадағалау қажеттігі туралы және осы симптомдар пайда болған жағдайда дереу медициналық көмекке жүгіну қажеттігі туралы ескерту керек.

СYP1A2 тежегіштерімен біріктіру (4.3 және 4.5-бөлімдерді қараңыз)

Вальдоксанды агомелатин экспозициясының ұлғаюына әкелуі мүмкін СYP1A2 орташа тежегіштерімен (мысалы, пропанололмен, эноксацинмен) бірге тағайындағанда сақ болу керек.

Лактоза жақпаушылығы

Вальдоксанның құрамында лактоза бар. Бұл препаратты лактозаның тұқым қуалайтын жақпаушылығының, жалпы лактаза жеткіліксіздігінің немесе глюкоза-галактозаның нашар сіңірілуінің сирек кездесетін проблемалары бар пациенттерге тағайындауға болмайды.

Натрий мөлшері

Вальдоксанның бір таблеткасында натрий 1 ммоль аз (23 мг), яғни іс жүзінде натрий жоқ.

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Агомелатинмен потенциалды өзара әрекеттесу

Агомелатин метаболизмі негізінен P450 1A2 (CYP1A2) (90%) және CYP2C9/19 (10%) цитохромының қатысуымен жүреді. Осы изоферменттермен әрекеттесетін препараттар агомелатиннің биожетімділігінің төмендеуіне немесе жоғарылауына әкелуі мүмкін.

CYP1A2 күшті тежегіші және CYP2C9 орташа тежегіші флувоксамин агомелатин метаболизміне айқын тежегіш әсер ететіні көрсетілген, бұл агомелатин экспозициясының 60 есе (12-ден 412 есеге дейін) ұлғаюына әкеледі. Сондықтан Вальдоксанды CYP1A2 күшті тежегіштерімен (мысалы, флувоксамин, ципрофлоксацин) қатар қабылдауға болмайды.

Агомелатиннің эстрогендермен (CYP1A2 орташа тежегіштерімен) біріктірілуі агомелатин экспозициясының бірнеше есе ұлғаюына әкеледі. Препаратты эстрогендермен біріктіріп қабылдаған 800 пациенттің қауіпсіздігіне байланысты ерекше үрейлі дабыл алынбағанмен, агомелатинді басқа CYP1A2 орташа тежегіштерімен (мысалы, пропанололмен, эноксацинмен) тағайындағанда, тәжірибелік деректер көбірек алынғанға дейін сақ болу керек (4.4-бөлімді қараңыз).

Агомелатин метаболизміне қатысатын барлық үш цитохромның индукторы рифампицин агомелатиннің биожетімділігін төмендетуі мүмкін. Шылым шегу CYP1A2 цитохромның индукциялайды және агомелатиннің биожетімділігін төмендетеді, әсіресе шылымқорларда (күніне ≥ 15 темекі) (5.2-бөлімді қараңыз).

Агомелатиннің басқа медициналық препараттарға әсер ету потенциалы

In vivo агомелатин CYP450 изоферменттерін индукцияламайды. Агомелатин CYP1A2 *in vivo*, басқа CYP450 *in vitro* да тежемейді. Сондықтан агомелатин метаболизмі CYP450 қатысуымен болатын медициналық препараттардың экспозициясында өзгерістер туғызбайды.

Басқа медициналық препараттар

Мақсатты популяцияның қатысуымен I фазаның клиникалық сынақтары барысында медициналық препараттармен фармакокинетикалық немесе фармакодинамикалық өзара әрекеттесуінің дәлелдері табылған жоқ, олар болжам бойынша Вальдоксанмен: бензодиазепиндермен, литиймен, пароксетинмен, флуконазолмен немесе теофиллинмен бір мезгілде жиі тағайындалатын болады.

Алкоголь

Агомелатинді алкогольмен біріктіру ұсынылмайды.

Электр арқылы құрысудың терапиясы (ЭҚТ)

Агомелатинді және ЭҚТ біріктіріп қолдану тәжірибесі жоқ. Жануарларға жүргізілген зерттеулер препараттың проконвульсивті қасиеттерін анықтаған жоқ (5.3-бөлімді қараңыз). Сондықтан агомелатинмен емдеу аясында ЭҚТ қолдану клиникалық салдардың дамуына әкелуі екіталай деп саналады.

Балалар мен жасөспірімдер

Препараттың әсерін зерттеу тек ересектер үшін жүргізілді.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Жүктілік

Жүкті әйелдердің агомелатинді қолданғаны туралы деректер (жүктіліктің 300-ден кем нәтижесі) жоқ немесе шектеулі. Жануарларға жүргізілген зерттеу деректері жүктілікке, эмбрионның/шарананың дамуына, босануға немесе жаңа туған нәрестенің дамуына байланысты препараттың қандай да бір тікелей немесе жанама зиянды әсерін

көрсетпейді (5.3-бөлімді қараңыз). Қауіпсіздік мақсатында жүктілік кезінде Вальдоксанды қабылдаудан аулақ болу керек.

Бала емізу

Агомелатин немесе оның метаболиттерінің адамда сүтпен бөлінетіні әлі белгісіз. Жануарларда қолдану туралы фармакодинамикалық/токсикологиялық деректер агомелатин мен оның метаболиттерінің сүтпен бөлінетінін көрсетті (5.3-бөлімді қараңыз), сондықтан жаңа туған нәресте/сәби үшін қауіпті жоққа шығаруға болмайды. Бала үшін емшек емудің және әйел үшін терапияның пайдасын ескере отырып, емшек емізуді тоқтату немесе Вальдоксанмен емді тоқтату/тоқтата тұру туралы шешім қабылдау қажет.

Фертильділік

Егеуқұйрықтар мен үй қояндарының репродуктивтілігін зерттеу агомелатиннің фертильділікке әсерін көрсеткен жоқ (5.3-бөлімді қараңыз).

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Агомелатин автокөлік жүргізу және механизмдерді басқару қабілетіне елеусіз әсер етеді.

Бас айналу және ұйқышылдық – жиі жағымсыз реакциялар болғандықтан, пациенттерге механизмдерді жүргізу және басқару кезінде аса мұқият болу керектігі туралы ескерту керек.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Қауіпсіздік бейінінің қысқаша мазмұны

Жағымсыз реакциялар, әдетте, жеңіл немесе орташа болды және емдеудің алғашқы екі аптасында орын алды. Ең көп таралған жағымсыз реакциялар бас ауыруы, жүрек айну және бас айналу болды.

Бұл жағымсыз реакциялар, әдетте, өтпелі болды және әдетте емді тоқтатуға алып келмеді.

Кестеде берілген жағымсыз реакциялар тізбесі

Төмендегі кестеде плацебо бойынша бақыланатын және белсенді препарат бойынша бақыланатын клиникалық сынақтар барысында байқалған жағымсыз реакциялардың тізбесі берілген.

Жағымсыз реакциялар төменде берілген және келесіге сәйкес келеді: өте жиі ($\geq 1/10$); жиі ($\geq 1/100$, $< 1/10$); жиі емес ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); сирек ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); өте сирек ($< 1/10000$), белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау жүргізу мүмкін емес). Жиілік плацебода түзетілмеген.

Жүйелік-ағзалық класс	Жиілік	Басым термин
Психика тарапынан	Жиі	Үрей
		Ерекше түс көру*
	Жиі емес	Суицидтік ойлар немесе мінез-құлықтар (4.4-бөлімді қараңыз)
		Қозулы жағдай және онымен байланысты симптомдар* (мысалы, ашушандық және мазасыздық)
		Озбырлық*
		Түнгі үрейлер*
		Мания/гипомания* Бұл симптомдар бұрыннан бар аурудан туындауы мүмкін (4.4-бөлімді қараңыз)
Сананың шатасуы*		
Сирек	Елестеулер*	
Жүйке жүйесі тарапынан	Өте жиі	Бас ауыруы

Жүйелік-ағзалық класс	Жиілік	Басым термин
	Жиі	Бас айналу
		Ұйқышылдық
		Ұйқысыздық
	Жиі емес	Бас сақинасы
		Парестезия
		Мазасыз аяқ синдромы*
Сирек	Акатизия*	
Көру ағзасы тарапынан	Жиі емес	Көрудің бұлыңғырлығы
Есту ағзасы және тепе-теңдік тарапынан	Жиі емес	Тиннитус*
Асқорыту жүйесі тарапынан	Жиі	Жүрек айнуы
		Диарея
		Іш қату
		Іштің ауыруы
		Құсу*
Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан	Жиі	Аланин-аминотрансфераза (ALT) және/немесе аспартат-аминотрансфераза (AST) мәндерінің артуы (клиникалық зерттеулер деректері бойынша ALT және/немесе AST үшін қалыптың жоғарғы шегінен 3 есе артуы тәулігіне 25 мг агомелатинді қабылдаған пациенттердің 1,2%-ында және плацебо қабылдаған пациенттердің 0,5%-ымен салыстырғанда тәулігіне 50 мг агомелатинді қабылдаған пациенттердің 2,6%-ында байқалды).
		Жиі емес
	Сирек	Гепатит
		Сілтілік фосфатаза мәндерінің артуы* (қалыптың жоғарғы шегінен 3 есе артық)
		Бауыр функциясының жеткіліксіздігі* (1)
		Сарғаю*
Тері және тері асты тіндері тарапынан	Жиі емес	Гипергидроз
		Экзема
		Қышыну*
		Есекжем*
	Сирек	Эритематозды бөртпе
		Беттің ісінуі және ангионевроздық ісінуі*
Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан	Жиі	Арқаның ауыруы
	Жиі емес	Миалгия*
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан	Сирек	Несептің іркілуі*
Жалпы сипаттағы және енгізу орнындағы бұзылулар	Жиі	Шаршағыштық
Зертханалық зерттеулер	Жиі	Дене салмағының артуы*
	Жиі емес	Дене салмағының төмендеуі*

* Өздігінен келіп түскен хабарламаларда анықталған жағымсыз реакциялардың жиілігі клиникалық зерттеулердің деректері бойынша бағаланады.

(1) Бауыр ауруларының қауіп факторлары бар пациенттерде өліммен аяқталудың немесе бауырды ауыстырып салудың сирек жағдайлары туралы хабарламалар түскен.

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

ДП «пайда-қауіп» арақатынасын үздіксіз мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркеуден кейін күмән тудыратын жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру

жүйесі арқылы ДП кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеуге кеңес беріледі.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

4.9 Артық дозалану

Симптомдары

Агомелатиннің артық дозалану тәжірибесі шектеулі. Эпигастрий аймағында ауырсыну, ұйқышылдық, қажу, үрейлі қозу, мазасыздық, ширығу, бас айналу, цианоз немесе димкәстік байқалды.

2450 мг агомелатин қабылдаған пациентте қалпына келу өмірлік маңызды жүйелер мен ағзалар тарапынан жүрек-қантамыр және басқа да бұзылуларсыз өздігінен орын алды.

Емдеу

Агомелатинге арналған арнайы антидоттар белгісіз. Артық дозаланған кездегі әрекеттер клиникалық симптомдарды емдеуден және әдеттегі мониторинг жүргізуден тұруы тиіс. Стационарда медициналық бақылау ұсынылады.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Психоаналептиктер. Антидепрессанттар. Басқа антидепрессанттар. Агомелатин.

АТХ коды N06AX22

Әсер ету механизмі

Агомелатин – мелатонин рецепторларының агонисті (MT₁-MT₂) және 5-HT_{2C} серотонин рецепторларының антагонисті. Байланыстыруды зерттеу агомелатиннің моноаминдердің қармауына әсер етпейтінін α және β адренергиялық, гистаминдік, холинергиялық, дофаминдік және бензодиазепиндік рецепторларға жақындығы жоқ екенін көрсетеді.

Агомелатин циркадтық ырғақтардың бұзылу модельдерінің жануарларындағы циркадтық ырғақтарды қайта синхрондайды. Агомелатин ми қыртысының маңдай аймағында норадреналин мен дофаминнің босап шығуын спецификалы арттырады және серотониннің жасушадан тыс деңгейіне әсер етпейді.

Фармакодинамикалық әсерлері

Агомелатин депрессияның жануарлар моделіне (жүре пайда болған дәрменсіздік тестін, мінез-құлықтық торығу тестін, жеңіл созылмалы стресс тестін жүргізу), сондай-ақ циркадтық ырғақты синхрондау бұзылған модельдер және стресске немесе мазасыздық жағдайымен байланысты модельдерге антидепрессантқа ұқсас әсер етеді.

Адамдарда агомелатин фазаның оң ығысу қасиеттеріне ие, ұйқы фазасын жақындатады, дене температурасының төмендеуіне және мелатонин секрециясының басталуына әкеледі.

Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

Агомелатиннің үлкен депрессиялық эпизодтарды емдеудегі тиімділігі мен қауіпсіздігі агомелатинді қабылдаған 7900 пациент қатысқан клиникалық бағдарлама барысында зерттелді.

Ересектердегі үлкен депрессиялық бұзылуды емдеу кезіндегі агомелатиннің қысқа мерзімді тиімділігін зерттеу үшін белгіленген дозада және/немесе дозаны жоғарылатумен он плацебо-бақыланатын зерттеу жүргізілді. Емдеу соңында (6 немесе 8 аптадан кейін) қысқа мерзімді қабылдаудың 10 салыстырмалы жасырын плацебо-бақыланатын зерттеудің 6-ында 25-50 мг агомелатиннің маңызды тиімділігі көрсетілген. Негізгі соңғы нүкте бастапқы деңгеймен салыстырғанда HAMD-17

шкаласы бойынша көрсеткіштің өзгеруі болды. Агомелатин мен плацебо арасындағы айырмашылық белсенді бақылау препараты, пароксетин немесе флуоксетин талдаудың сезімталдығын көрсеткен екі зерттеуде көрсетілмеген. Агомелатинді пароксетинмен және флуоксетинмен тікелей салыстыру жүргізілген жоқ, өйткені бұл белсенді бақылау препараттары зерттеу талдауының сезімталдығын анықтау үшін қосылды. Басқа екі зерттеуде қандай да бір қорытынды жасау мүмкін болмады, өйткені белсенді бақылау препараттары пароксетин мен флуоксетин плацебодан ешқандай айырмашылықты көрсеткен жоқ. Алайда, бұл зерттеулерде агомелатиннің, пароксетиннің немесе флуоксетиннің бастапқы дозасын, тіпті емдеуге жеткіліксіз реакция кезінде де арттыруға жол берілмеді.

Барлық оң плацебо-бақыланатын зерттеулерде тиімділігі ауыр депрессиямен ауыратын пациенттерде де көрсетілген (HAM-D \geq 25 шкаласы бойынша бастапқы балл).

Агомелатинді қабылдау кезінде емдеуге реакция деңгейі плацебо қабылдағанға қарағанда статистикалық маңыздылығы жоғары болды.

СКҚСТ/СКҚСТН препараттарымен (сертралин, эсциталопрам, флуоксетин, венлафаксин немесе дулоксетин) салыстырғанда депрессиялық бұзылулардан зардап шегетін ересек пациенттердің гетерогенді популяцияларының қатысуымен клиникалық тиімділіктің жеті зерттеуінің алтауында артықшылығы (2 зерттеу) немесе тиімділігінің аздығы (4 зерттеу) анықталды. Депрессияға қарсы әсері бастапқы немесе екінші соңғы нүкте бойынша HAM-D-17 шкаласы бойынша бағаланды.

Депрессияға қарсы тиімділігін сақтау қайталанудың алдын алу зерттеуінде көрсетілген. Жедел фазаны 8/10 апталық ашық емдеуде күніне бір рет қабылдау кезінде 25-50 мг агомелатинге жауап берген пациенттер күніне бір рет 25-50 мг агомелатинді не келесі 6 ай ішінде плацебо қабылдауға рандомизацияланды. Күніне бір рет 25-50 мг агомелатин нәтиженің бастапқы өлшемі, қайтаану басталғанға дейінгі уақыт ретінде өлшенген депрессияның қайталануының алдын алу бойынша плацебодан ($p=0,0001$) статистикалық маңызды артықшылықты көрсетті. Жалғасқан бақылаудың салыстырмалы жасырын кезеңінің 6 айы ішінде қайталану жиілігі агомелатин үшін 22%-ды және плацебо үшін 47%-ды құрады.

Агомелатин сау еріктілерде күндізгі уақытта еске сақтау мен реакция жылдамдығына әсер етпейді. Депрессиямен ауыратын пациенттерде 25 мг агомелатинді қабылдау КЖҚ-мен (көздің жылдам қозғалысы) ұйқының ұзақтығын немесе КЖҚ жасырындылығын өзгертпестен баяу толқындық ұйқыны арттырды. 25 мг агомелатин ұйқының басталуын және жүректің жиырылу жиілігінің ең аз уақытын жақындатады. Емделудің бірінші аптасынан бастап ұйықтап қалу және ұйқы сапасы едәуір жақсарды, бұл пациенттердің бағалауы бойынша күндізгі уақытта қозғалтқыштың тежелуімен қатар жүрмеді.

Сексуальдық дисфункцияны арнайы салыстырмалы зерттеу көрсеткендей, жыныстық құбылыстар шкаласы (SEXFX) бойынша жыныстық қозу немесе оргазм көрсеткіштері бойынша агомелатинді қабылдаған ремиссиясы бар депрессиялық пациенттерде венлафаксинді қабылдағанға қарағанда сексуальдық дисфункциялардың аз санына сандық үрдіс (статистикалық тұрғыдан мардымсыз) байқалды. Аризонаның сексуальдық өмірді бағалау шкаласын (ASEX) қолдана отырып жүргізілген зерттеулердің бірлескен талдауы агомелатинді қабылдау сексуальдық дисфункциямен бірге жүрмейтінін көрсетті. Сау еріктілерде пароксетинмен салыстырғанда агомелатин жыныстық функцияны бұзбайды.

Клиникалық зерттеулерде агомелатин жүректің жиырылу жиілігі мен артериялық қысымға әсері бойынша бейтарап болды.

Ремиссиясы бар пациенттерде емдеуді тоқтату белгілері мен симптомдарының (DESS) бақылау тізімінің көмегімен тоқтату симптомдарын бағалау үшін жүргізілген зерттеуде емдеуді күрт тоқтатқан кезде агомелатин тоқтату синдромын тудырмағаны көрсетілді.

Дені сау еріктілердің қатысуымен жүргізілген зерттеу барысындағы өлшеулерге, арнайы визуалды аналогтық шкала немесе тәуелділікті зерттеу орталығының (ARCI) 49 сұрақтан тұратын сауалнамасының бақылау тізімне сәйкес агомелатин теріс пайдалану әлеуетінен айырылған.

Депрессиялық бұзылулардан зардап шегетін егде жастағы пациенттерде (≥ 65 жас, $N=222$, оның ішінде 151 пациент агомелатинді қабылдаған) агомелатинді тәулігіне 25-50 мг дозада қабылдаған 8 апталық плацебо-бақыланатын зерттеу бағалаудың бастапқы критерийі бойынша HAM-D шкаласы бойынша 2,67 қорытынды балл статистикалық маңызды айырмашылықты көрсетті. Емдеуге жауап беретін пациенттердің үлесін талдау агомелатиннің пайдасына айырмашылықты көрсетті. Өте егде жастағы пациенттерде жақсару байқалмады (≥ 75 жас, $N= 69$, оның 48-і агомелатинді қабылдады). Егде жастағы пациенттерде агомелатинге төзімділік жас ересек пациенттерде байқалған төзімділікпен салыстырылды.

3 апталық бақыланатын зерттеу пароксетин (СКҚСТ) немесе венлафаксин (СКҚСТН) қабылдау нәтижесінде жағдайы жеткіліксіз жақсарған депрессиялық бұзылулармен ауыратын пациенттердің қатысуымен жүргізілді. Осы антидепрессанттармен емнен агомелатинмен емге ауысу кезінде емді тоқтату симптомдары қабылдауды күрт тоқтатқаннан кейін де, сондай-ақ бұрын қабылданатын препаратты қабылдауды біртіндеп тоқтатқаннан кейін де, СКҚСТ немесе СКҚСТН препараттарымен емді тоқтатқаннан кейін пайда болды. Терапияны тоқтатудың бұл симптомдары агомелатиннің ерте әсерінің болмағаны үшін қабылдануы мүмкін.

Доза қысқа кезеңде төмендетілген пациенттер тобына (1 апта ішінде СКҚСТ/СКҚСТН препараттарымен емдеуді біртіндеп тоқтату) және емдеу күрт өзгертілген пациенттер тобына (препаратты қабылдауды күрт тоқтату) қарағанда доза ұзақ кезеңде төмендетілген пациенттер тобында (2 апта ішінде СКҚСТ/СКҚСТН препараттарын қабылдауды біртіндеп тоқтату) СКҚСТ/СКҚСТН препараттарымен емдеуді тоқтатқаннан кейін бір аптадан соң ең аз дегенде бір тоқтату симптомын бастан кешіретін пациенттердің пайыздық үлесі төмен болды: тиісінше 56,1%, 62,6% және 79,8%.

Балалар

Еуропалық дәрілік заттар жөніндегі агенттік депрессиялық эпизодтарды емдеу кезінде балалар мен жасөспірімдердің бір немесе одан да көп қосалқы топтарында агомелатинді зерттеу нәтижелерін ұсыну міндеттемесін орындауды кейінге қалдырды (балалар мен жасөспірімдерде қолдану туралы ақпаратты 4.2-бөлімнен қараңыз).

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Сіңірілуі

Пероральді қабылдаған кезде агомелатин тез және жақсы сіңеді ($\geq 80\%$). Оның абсолютті биожетімділігі төмен (терапиялық дозада пероральді қабылдаған кезде $< 5\%$) және әр адамда әртүрлі болады. Оның биожетімділігі ерлерге қарағанда әйелдерде жоғары. Биожетімділігі пероральді контрацептивтерді қабылдау кезінде жоғарылайды және шылым шеккенде төмендейді. Плазмадағы ең жоғары концентрацияға 1-2 сағат ішінде жетеді.

Терапиялық дозалар диапазонында агомелатиннің экспозициясы дозаға пропорционалды артады. Барынша жоғары дозаларда бірінші өту әсерінен туындаған қанығуға қол жеткізіледі.

Тамақ ішу (стандартты немесе майлылығы жоғары) препараттың биожетімділігі мен сіңу жылдамдығын өзгертпейді. Олардың өзгергіштігі майлылығы жоғары тағамды қабылдаған кезде артады.

Таралуы

Тепе-теңдік күйдегі таралу көлемі шамамен 35 л құрайды. Плазма ақуыздарымен байланысуы концентрацияға қарамастан 95%-ды құрайды және егде жастағы

пациенттерде де, бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде де өзгермейді, бірақ бауыр функциясы бұзылған кезде бос фракция екі есе артады.

Биотрансформациясы

Пероральді қабылдаған кезде агомелатин тез метаболизденеді, негізінен CYP1A2 бауыр изоферментінің қатысуымен, CYP2C9 және CYP2C19 изоферменттері де қатысады, бірақ аз дәрежеде.

Негізгі метаболиттер, гидроксилденген және деметилденген агомелатин белсенді емес, олар тез конъюгацияланады және несеппен шығарылады.

Элиминациясы

Шығару тез жүреді. Плазмадан жартылай шығарылудың орташа кезеңі 1-ден 2 сағатқа дейін құрайды. Клиренс жоғары (шамамен 1100 мл/мин), негізінен метаболизм есебінен жүреді.

Шығарылу негізінен метаболиттер түрінде несеппен (80%) жүреді. Өзгермеген заттың несеппен шығарылуы өте аз.

Қайта қабылдаған кезде кинетика өзгермейді.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерде фармакокинетикалық параметрлердің релевантты өзгерістері байқалған жоқ (n=8, бір реттік доза 25 мг), бірақ препаратты бүйрек функциясы ауыр және орташа дәрежеде бұзылған пациенттерге тағайындағанда сақ болу керек, өйткені препаратты осындай пациенттерге қолдану туралы клиникалық деректер өте шектеулі (4.2-бөлімді қараңыз).

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр циррозы бар, бауыр функциясының созылмалы жеңіл (Чайлд-Пью жіктемесі бойынша А типі) немесе орташа (Чайлд-Пью жіктемесі бойынша В типі) бұзылуына шалдыққан пациенттердің қатысуымен жүргізілген арнайы зерттеуде 25 мг агомелатиннің экспозициясы бауыр функциясының бұзылуынан зардап шекпейтін, бірақ басқа параметрлер бойынша жақын (жасы, салмағы және шылым шегу әдеті) пациенттердегі экспозициямен салыстырғанда едәуір артады (сәйкесінше 70 және 140 есе) (4.2, 4.3 және 4.4-бөлімдерді қараңыз).

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттердің (≥ 65 жас) қатысуымен жүргізілген фармакокинетикалық зерттеулерде 25 мг дозаны қабылдау кезінде AUC және C_{max} орташа мәндері < 75 жастағы пациенттермен салыстырғанда ≥ 75 жастағы пациенттерде шамамен 4 және 13 есе жоғары болғаны байқалды. 50 мг доза қабылдаған пациенттердің кішігірім жалпы саны қандай да бір қорытынды жасауға мүмкіндік бермейді. Егде жастағы пациенттерге дозаны түзету талап етілмейді.

Этностық топ

Нәсілдің агомелатиннің фармакокинетикасына әсері туралы деректер жоқ.

5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Тышқандарда, егеуқұйрықтарда және маймылдарда жоғары дозаларды бір рет және қайталап енгізген кезде седативті әсер байқалды.

Кеміргіштерде CYP2B айқын индукциялануы, сондай-ақ күніне 125 мг/кг дозаларда CYP1A және CYP3A орташа индукциялануы байқалды, ал маймылдарда күніне 375 мг/кг дозада CYP2B және CYP3A индукциялануы әлсіз болды. Қайталанған дозалардың уыттылығын зерттеу барысында кеміргіштер мен маймылдарда гепатоуыттылық байқалмады.

Агомелатин буаз егеуқұйрықтарда плацента мен ұрыққа енеді.

Егеуқұйрықтар мен үй қояндарына жүргізілген репродуктивті зерттеулерде агомелатин фертильділікке, ұрықтың дамуына, пре- және постнатальдық дамуға әсер еткен жоқ.

Агомелатинмен *in vitro* және *in vivo* геноуыттылығын стандартты зерттеулердің толық кешені жүргізілді, ол агомелатиннің мутагендік және кластогендік әлеуетінің жоқтығын көрсетті.

Канцерогенділікті зерттеу барысында агомелатин терапиялық дозадан кемінде 110 есе жоғары дозаларда егеуқұйрықтар мен тышқандарда бауыр ісіктері жағдайының жиілеуіне әкелді. Бауыр ісіктері кеміргіштерге тән ферменттердің индукциялануымен байланысты болуы мүмкін. Егеуқұйрықтарда байқалған сүт бездерінің фиброаденомаларының пайда болу жиілігі жоғары экспозицияларда (терапиялық дозадан 60 есе жоғары) артты, бірақ бақылау жануарларында байқалатын шектерде қалды.

Қауіпсіздікті фармакологиялық зерттеу агомелатиннің HERG (human Ether à-go-go Related Gene) тогына немесе иттердегі Пуркинье жасушаларының әсер ету әлеуетіне әсерін анықтаған жоқ. Тышқандар мен егеуқұйрықтарға 128 мг/кг дейінгі дозада құрсақ ішіне енгізген кезде агомелатин проконвульсивті қасиеттерді көрсеткен жоқ.

Агомелатиннің жас жануарлардың мінез-құлық сипаттамаларына, көру функциясына және репродуктивті функциясына әсері байқалмады. Фармакологиялық қасиеттермен байланысты дене салмағының жеңіл және дозаға тәуелсіз төмендеуі, сондай-ақ аталықтарында репродуктивті потенциалының төмендеуінсіз жыныс жолдарына шамалы әсер етуі байқалды.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СИПАТТАМАЛАРЫ

6.1. Қосымша заттар тізбесі

Қосымша заттар:

лактоза моногидраты

магний стеараты

жүгері крахмалы

повидон

сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы

натрий крахмалы гликолаты (А типі)

стеарин қышқылы

Қабығы:

глицерол

гипромеллоза

темірдің (III) сары тотығы E172

макрогол 6000

магний стеараты

титанның қостотығы E 171

6.2. Үйлесімсіздігі

Қатысты емес.

6.3 Жарамдылық мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары

30°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

10 немесе 14 таблеткадан поливинилхлоридті үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салады.

2 немесе 10 пішінді қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салады.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтану шаралары.

Утилизация бойынша арнайы талаптар жоқ.

6.7. Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

Les Laboratoires Servier (Ле Лаборатуар Сервье)

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex France (Франция)

Тел: +33 (0)1 55 72 60 00

www.servier.com



7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылар шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

«Сервье Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы

050020, Алматы қ., Достық д-лы, 310г, Бизнес орталық, 3- қабат

Тел.: +7 (727) 386 76 62/63/64/70/71

Факс: +7 (727) 386 76 67

kazadinfo@servier.com

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-ДЗ-5№018656

9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮН

Бірінші тіркеу күні: 19 қаңтар 2012 ж.

Тіркеу (қайта тіркеу) соңғы рет расталған күн: 25 қараша 2016 ж.

10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын ресми сайттан қарауға болады

<http://www.ndda.kz>