

**УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.  
№ \_\_\_\_\_

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

**Торговое наименование**

Вальдоксан®

**Международное непатентованное название**

Агомелатин

**Лекарственная форма, дозировка**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг

**Фармакотерапевтическая группа**

Нервная система. Психоаналептики. Антидепрессанты. Антидепрессанты  
другие. Агомелатин  
Код АТХ N06AX22

**Показания к применению**

Вальдоксан® предназначен для лечения большого депрессивного  
расстройства у взрослых.

**Перечень сведений, необходимых до начала применения**

***Противопоказания***

- повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ
- 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

***Необходимые 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. 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 Вальдоксан® 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, 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 Вальдоксан® 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 Вальдоксан® 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 Вальдоксан® следует проводить повторный контроль функции печени до тех пор, пока уровень трансаминаз в сыворотке не придет в норму.

### ***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

#### Потенциальные взаимодействия с агомелатином

Метаболизм агомелатина происходит в основном с участием цитохром Р450 1А2 (СУР1А2) (90%) и СУР2С9/19 (10%). Препараты, которые взаимодействуют с этими изоферментами, могут привести к уменьшению или увеличению биодоступности агомелатина.

Было показано, что флувоксамин, мощный ингибитор СУР1А2 и умеренный ингибитор СУР2С9, 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 Вальдоксан® с мощными ингибиторами СУР1А2 (например, флувоксамином, ципрофлоксацином) противопоказан.

Комбинирование агомелатина с эстрогенами (умеренными ингибиторами СУР1А2) 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 СУР1А2 (например, с пропранололом, эноксацином), пока не будет получено больше опытных данных.

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

Курение индуцирует цитохром СУР1А2 и снижает биодоступность агомелатина, особенно у заядлых курильщиков ( $\geq 15$  сигарет/день).

#### Потенциал влияния агомелатина на другие медицинские препараты

*In vivo* агомелатин не индуцирует изоферменты СУР450. Агомелатин не ингибирует ни СУР1А2 *in vivo*, ни другие СУР450 *in vitro*. Поэтому агомелатин не будет вызывать изменений в экспозиции медицинских препаратов, метаболизм которых происходит с участием СУР450.

#### 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 Вальдоксан®: бензодиазепинами, литием, пароксетином, флуконазолом или теofilлином.

#### 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. 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.

## ***Специальные предупреждения***

### *Применение в педиатрии*

Вальдоксан® не рекомендуется для лечения депрессии у пациентов моложе 18 лет, так как безопасность и эффективность Вальдоксан® 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

### *Пожилые пациенты*

У пациентов  $\geq 75$  лет эффекта агомелатина не задокументировано, поэтому агомелатин не следует назначать пациентам этой возрастной группы

### *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 Вальдоксан® 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

### *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*

Следует соблюдать осторожность при назначении Вальдоксан® 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.

#### *Во время беременности или лактации*

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. В целях безопасности следует избегать приема Вальдоксан® в период беременности.

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, поэтому риск для новорожденного/младенца не может быть исключен. Необходимо принять решение о прекращении кормления грудью или прекращении/воздержании от терапии Вальдоксан®, принимая во внимание пользу кормления для ребенка и терапии для женщины.

#### *Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или 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.

## **Рекомендации по применению**

### ***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.

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. 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.

### ***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.

### ***Отдельные категории пациентов***

#### ***Пожилые пациенты***

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

#### ***Нарушение функции почек***

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.

### Нарушение функции печени

Агомелатин противопоказан пациентам с нарушениями функции печени.

### Дети и подростки

Безопасность и эффективность агомелатина у детей в возрасте от 2 лет для лечения депрессивных эпизодов установлено не было. Данные отсутствуют.

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

### **Метод и путь введения**

Для перорального применения.

Таблетки препарата Вальдоксан® можно принимать независимо от приема пищи.

### **Частота применения с указанием времени приема**

1 раз в сутки, перед сном

### **Длительность лечения**

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

### **Меры, которые необходимо принять в случае передозировки**

#### *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.

### **Указание на наличие риска симптомов отмены**

Прекращение лечения не требует постепенного снижения дозы.

### **Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата**

В случае необходимости можно обратиться за консультацией к медицинскому работнику.

### **Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**

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.

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.

*Очень часто*

- Головная боль

*Часто*

- тревога
- необычные сновидения\*
- головокружение
- сонливость
- бессонница
- тошнота
- диарея
- запор
- боль в животе
- рвота\*
- 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)
- боль в спине
- усталость
- увеличение массы тела\*

*Нечасто*

- суицидальные мысли или поведение
- возбужденное состояние и связанные с ним симптомы\* (такие как раздражительность и беспокойство)
- агрессия\*
- ночные кошмары\*
- мания/гипомания\*. Эти симптомы могут также быть вызваны имеющимся заболеванием
- спутанность сознания\*
- мигрень
- парестезия
- синдром беспокойных ног\*
- нечеткость зрения
- тиннитус\*
- увеличение значений гамма-глутамилтрансферазы\* (GGT) (в 3 раза превышает верхнюю границу нормы)



- гипергидроз
- экзема
- зуд\*
- крапивница\*
- миалгия\*
- понижение массы тела\*

*Редко*

- галлюцинации\*
- акатизия\*
- гепатит
- увеличение значений щелочной фосфатазы\*  
(более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы)
- печеночная недостаточность\* (1)
- желтуха\*
- эритематозная сыпь
- отек лица и ангионевротический отек\*
- задержка мочи\*

\* Частота оценивается исходя из клинических исследований побочных эффектов, обнаруженных в спонтанных отчетах

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

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан**  
<http://www.ndda.kz>

**Дополнительные сведения**

***Состав лекарственного препарата***

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 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.

*состав пленочной оболочки:* глицерол, гипромеллоза, железа (III) оксид желтый E172, макрогол 6000, магния стеарат, титана диоксид E171.

***Описание внешнего вида, запаха, вкуса***

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.

### **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.

### **Срок хранения**

3 года

Не применять по истечении срока годности!

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

### **Сведения о производителе**

Les Laboratoires Servier Industrie (Ле Лаборатуар Сервье Индастри)

905 route de Saran

45520 Gidy - France (Франция)

[www.servier.com](http://www.servier.com)

### **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](http://www.servier.com)



**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

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](mailto:kazadinfo@servier.com)