

## **УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от «04» марта 2021 г.  
№ N037260

### **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 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 Вальдоксан® 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.

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 ( $\geq 15$  сигарет/день).

#### 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 Вальдоксан®: 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. 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<sup>®</sup> 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 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.

### ***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)

«Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Медициналық және  
фармацевтикалық  
бақылау комитеті» РММ  
төрағасының  
2021 ж. «04» наурыз  
№ N037260 бұйрығымен  
**БЕКІТІЛГЕН**

**Дәрілік препаратты медициналық қолдану  
жөніндегі нұсқаулық (Қосымша парақ)**

**Саудалық атауы**

Вальдоксан®

**Халықаралық патенттелмеген атауы**

Агомелатин

**Дәрілік түрі, дозалануы**

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 25 мг

**Фармакотерапиялық тобы**

Жүйке жүйесі. Психоаналептиктер. Антидепрессанттар.

Антидепрессанттар басқа. Агомелатин

АТХ коды N06AX22

**Қолданылуы**

Вальдоксан® ересектердегі үлкен депрессиялық бұзылысты емдеуге арналған.

**Қолданудың басталуына дейінгі қажетті мәліметтер тізбесі**

***Қолдануға болмайтын жағдайлар***

- белсенді затқа немесе қосымша заттардың кез келгеніне жоғары сезімталдық
- бауыр функциясының бұзылуы (яғни цирроз немесе бауырдың белсенді ауруы) немесе қалыптың жоғарғы шегінен 3 есе асатын трансаминазалар деңгейінің жоғарылауы
- СYP1A2 изоферментінің күшті тежегіштерін қатар қабылдау (флувоксамин, ципрофлоксацин)
- балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдер
- 75 жастан асқан егде жастағы пациенттер

***Қолдану кезіндегі қажетті сақтандыру шаралары***

### Бауыр функциясының мониторингі

Бауырдың зақымдану жағдайлары, оның ішінде бауыр функциясының жеткіліксіздігі (бауыр үшін қауіп факторлары бар пациенттерде өлім нәтижесінің немесе бауыр трансплантациясының ерекше жағдайлары туралы бірнеше хабарлама бар), бауыр ферменттері деңгейінің қалыптан 10 есе жоғарылауы, гепатит және сарғаю тіркеуден кейінгі кезеңде агомелатинді қабылдаған пациенттерде тіркелді. 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 қауіпін болжайтын дәрілік препараттарды аралас 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, қант диабеті
- 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 Вальдоксан® препаратын 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*

Вальдоксан® препаратымен емдеуді дереу тоқтату керек, егер:

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

Вальдоксан® препаратымен емді тоқтатқаннан кейін сарысудағы трансаминазалар деңгейі қалыпқа келгенше бауыр функциясына қайта бақылау жүргізу керек

### ***Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі***

#### Агомелатинмен әлеуетті 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 Вальдоксан® препаратын 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, пропранололмен, эноксацинмен) тағайындағанда, тәжірибелік деректер көбірек алынғанға дейін сақ болу керек.

Агомелатин метаболизміне қатысатын барлық үш цитохромның индукторы рифампицин агомелатиннің биожетімділігін төмендетуі мүмкін.

Шылым шегу CYP1A2 цитохромын индукциялайды және агомелатиннің биожетімділігін төмендетеді, әсіресе шылымқорларда (күніне  $\geq 15$  темекі)

#### Агомелатиннің басқа медициналық препараттарға әсер ету әлеуеті

*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 Вальдоксан® препаратымен: бензодиазепиндермен, литиймен, пароксетинмен, флуконазолмен немесе теофиллинмен бір мезгілде жиі тағайындалатын болады.

#### Алкоголь

Агомелатинді алкогольмен біріктіру ұсынылмайды.

#### Электроқұрысулы терапия (ЭҚТ)

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

#### Балалар мен жасөспірімдер

Препараттың әсерін зерттеу тек ересектер үшін жүргізілді.

#### ***Арнайы сақтандырулар***

##### *Педиатрияда қолдану*

Вальдоксан® 18 жасқа дейінгі пациенттерде депрессияны емдеу үшін ұсынылмайды, өйткені Вальдоксан® препаратының 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 агрессия, оппозициялық мінез-құлық және ашу) плацебо қабылдағандарға қарағанда жиі байқалды

##### *Егде жастағы пациенттер*

≥ 75 жастағы пациенттерде агомелатиннің әсері құжатталмаған, сондықтан агомелатинді осы жас тобындағы пациенттерге тағайындауға болмайды

##### *Деменциясы бар егде жастағы пациенттерде қолдану*

Деменциясы бар егде жастағы пациенттерде үлкен депрессиялық эпизодтарды емдеу үшін Вальдоксан® препаратын тағайындауға болмайды, өйткені бұл пациенттерде Вальдоксан® препаратының 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

##### *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*

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

#### *Лактоза жақпаушылығы*

Вальдоксан® препаратының құрамында лактоза бар. Бұл препаратты тұқым қуалайтын лактоза жақпаушылықтың, жалпы лактаза жеткіліксіздігінің немесе глюкоза-галактозаның нашар сіңірілуінің сирек кездесетін проблемалары бар пациенттерге тағайындауға болмайды.

#### *Натрий мөлшері*

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

#### *Жүктілік немесе лактация кезеңінде*

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. Қауіпсіздік мақсатында жүктілік кезінде Вальдоксан® препаратын қабылдаудан аулақ болу керек.

Агомелатин немесе оның метаболиттерінің адамда сүтпен бөлінетіні әлі белгісіз.

Жануарларда қолдану туралы фармакодинамикалық/токсикологиялық деректер агомелатин мен оның метаболиттерінің сүтпен бөлінетінін көрсетті, 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 Вальдоксан® препаратымен емді тоқтату/үзу туралы шешім қабылдау қажет.

*Препараттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері*

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.

## **Қолдану жөніндегі нұсқаулар**

### ***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.

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. Трансаминазалар қалыптың жоғарғы шегінен 3 есе асқан жағдайда емдеуді тоқтату керек. Дозаны арттырған кезде бауыр функциясын емнің басындағы жиілікпен тексеру керек.

*СКҚСТ/ССРИЗ антидепрессантты препараттарымен емдеуден агомелатинмен емдеуге көшу*

СКҚСТ/СКҚСТН антидепрессантты препаратын қабылдауды тоқтатқаннан кейін пациенттерде емді тоқтату симптомдары пайда болуы мүмкін. Агомелатинді қабылдауды дереу, СКҚСТ/СКҚСТН препаратының дозасын біртіндеп төмендетіп бастауға болады.

### ***Пациенттердің жекелеген санаттары***

#### ***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. Жасына байланысты дозаны түзету талап етілмейді.

#### ***Бүйрек функциясының бұзылуы***

Бүйрек функциясының ауыр бұзылулары бар пациенттерде агомелатиннің фармакокинетикалық параметрлерінде тиісті 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.

#### Бауыр функциясының бұзылуы

Агомелатинді бауыр функциясы бұзылған пациенттерге қолдануға болмайды.

#### Балалар мен жасөспірімдер

Депрессиялық эпизодтарды емдеу үшін 2 жастан асқан балалардағы агомелатиннің қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталған жоқ. Деректер жоқ.

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

#### **Енгізу әдісі мен жолы**

Пероральді қолдану үшін.

Вальдоксан® препаратының таблеткаларын тамақтануға қарамастан қабылдауға болады.

#### **Қабылдау уақыты көрсетілген қолдану жиілігі**

Тәулігіне 1 рет, ұйықтар алдында

#### **Емдеу ұзақтығы**

Емдеу ұзақтығы депрессия эпизоды тоқтатылғаннан кейін кемінде 6 айды құрайды.

#### **Артық дозалану жағдайында қабылдау қажет болатын шаралар**

##### *Симптомдары*

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

2450 мг агомелатин қабылдаған пациентте қалпына келтіру 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.

#### **Тоқтату симптомдары қаупінің болуын көрсету**

Емдеуді тоқтату дозаны біртіндеп төмендетуді талап етпейді.

#### **Дәрілік препараттың қолдану тәсілін түсіндіру үшін медициналық қызметкер кеңесіне жүгіну жөніндегі ұсынымдар**

Қажет болған жағдайда кеңес алу үшін медицина қызметкеріне жүгінуге болады.

## **ДІ стандартты қолдану кезінде көрініс беретін жағымсыз реакциялар сипаттамасы және осы жағдайда қабылдау керек шаралар**

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.

Жағымсыз реакциялар төменде берілген және келесіге сәйкес келеді: өте жиі ( $\geq 1/10$ ); жиі ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); жиі емес ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); сирек ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); өте сирек ( $< 1/10\ 000$ ), белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау жүргізу мүмкін емес). Жиілік плацебода түзетілмеген.

### *Өте жиі*

- Бас ауыруы

### *Жиі*

- үрей
- ерекше түс көру\*
- бас айналу
- ұйқышылдық
- ұйқысыздық
- жүрек айнуы
- диарея
- іш қату
- іштің ауыруы
- құсу\*
- 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)
- арқаның ауыруы
- шаршағыштық
- дене салмағының артуы\*

### *Жиі емес*

- суицидтік ойлар немесе мінез-құлықтар
- қозулы жағдай және онымен байланысты симптомдар\* (мысалы, ашушандық және мазасыздық)
- агрессия\*
- түнгі үрейлер\*
- мания/гипомания\*. Бұл симптомдар бұрыннан бар аурудан туындауы мүмкін
- сананың шатасуы\*
- бас сақинасы

- парестезия
- тынымсыз аяқ синдромы\*
- көрудің бұлыңғырлығы
- тиннитус\*
- гамма-глутамилтрансфераза\* (GGT) мәндерінің артуы (қалыптың жоғарғы шегінен 3 есе жоғары)
- гипергидроз
- экзема
- қышу\*
- есекжем\*
- миалгия\*
- дене салмағының төмендеуі\*

*Сирек*

- галлюцинациялар\*
- акатизия\*
- гепатит
- сілтілік фосфатаза мәндерінің артуы\*  
(қалыптың жоғарғы шегінен 3 есе артық)
- бауыр функциясының жеткіліксіздігі\* (1)
- сарғаю\*
- эритематозды бөртпе
- беттің ісінуі және ангионевроздық ісіну\*
- несептің кідіруі\*

\* Жиілігі өздігінен келіп түскен есептерде анықталған жағымсыз әсерлерді клиникалық зерттеулерге сүйене отырып бағаланады

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

**Жағымсыз дәрілік реакциялар туындағанда медициналық қызметкерге, фармацевтикалық қызметкерге немесе, дәрілік препараттардың тиімсіздігі туралы хабарламаларды қоса, дәрілік препараттарға болатын жағымсыз реакциялар (әсерлер) жөніндегі ақпараттық деректер базасына тікелей хабарласу керек**

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

<http://www.ndda.kz>

**Қосымша мәліметтер**

***Дәрілік препарат құрамы***


Үлбірлі қабықпен қапталған бір таблетканың құрамында

*белсенді зат:* агомелатин 25 мг

*қосымша заттар:* лактоза моногидраты, магний стеараты, жүгері крахмалы, повидон, сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы, натрий крахмалы гликолаты (А типі), стеарин қышқылы.

*үлбірлі қабықтың құрамы:* глицерол, гипромеллоза, темірдің (III) сары тотығы E172, макрогол 6000, магний стеараты, титанның қостотығы E171.

***Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы***

Ұзындығы 9,5 мм және ені 5,1 мм,  бір жағында көгілдір түсті бедері бар қызғылт сары - сары түсті үлбірлі қабықпен қапталған ұзын пішінді таблеткалар.

**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.

**Сақтау мерзімі**

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

***Сақтау шарттары***

30°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

**Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

**Өндіруші туралы мәліметтер**

Les Laboratoires Servier Industrie (Ле Лаборатуар Сервье Индастри)

905 route de Saran

45520 Gidy - France (Франция)

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

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



**Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттар сапасына қатысты шағымдар (ұсыныстар) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)**

**«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](mailto:kazadinfo@servier.com)**