

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Вальдоксан, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: агомелатин.

Вальдоксан, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 25 мг агомелатина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (в виде моногидрата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

Вальдоксан показан к применению у взрослых для лечения:

- большого депрессивного расстройства (БДР);
- генерализованного тревожного расстройства (ГТР).

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения

##### Режим дозирования

Рекомендуемая суточная доза – 25 мг (1 таблетка) однократно внутрь перед сном.

При отсутствии положительной клинической динамики доза может быть увеличена до 50 мг (2 таблетки по 25 мг) однократно перед сном:

- через две недели после начала лечения большого депрессивного расстройства;
- через четыре недели после начала лечения генерализованного тревожного расстройства.

Решение об увеличении дозы должно быть принято с учетом возрастающего риска повышения уровня трансаминаз. Любое повышение дозы до 50 мг должно быть сделано на основании оценки пользы и риска для конкретного пациента и при строгом контроле печеночных проб.

Перед началом терапии функциональные печеночные пробы должны быть проведены у всех пациентов. Терапия не может быть начата у пациентов с уровнем трансаминаз более чем в 3 раза превышающим верхнюю границу нормы (см. разделы 4.3. и 4.4.).

На протяжении лечения уровень трансаминаз должен контролироваться периодически, приблизительно через 3 недели, 6 недель (окончание купирующего периода терапии), 12 недель и 24 недели (окончание поддерживающего периода терапии) после начала терапии, и в дальнейшем в соответствии с клинической ситуацией (см. раздел 4.4.). Если активность трансаминаз более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы, прием препарата следует прекратить (см. разделы 4.3. и 4.4.).

При увеличении дозы следует контролировать функцию печени с той же частотой, что и в начале применения препарата.

### *Продолжительность лечения*

Лекарственная терапия БДР и/или ГТР должна проводиться по крайней мере в течение 6 месяцев, до полного исчезновения симптомов депрессии.

### *Переход с терапии СИОЗС/СИОЗСН на терапию агомелатином*

Возможен синдром отмены после прекращения приема СИОЗС/СИОЗСН.

Для снижения риска возникновения синдрома отмены после прекращения лечения ранее назначенными СИОЗС/СИОЗСН, необходимо следовать указаниям инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) данных препаратов.

Прием агомелатина может быть начат с 1-го дня постепенного снижения дозы антидепрессантов СИОЗС/СИОЗСН (см. раздел 5.1.).

### *Прекращение лечения*

В случае прекращения лечения нет необходимости в постепенном снижении дозы.

### Особые группы пациентов

#### *Пациенты пожилого возраста*

Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется (см. раздел 5.2.).

У пациентов с депрессией в возрасте 75 лет и старше, а также у пожилых пациентов с ГТР в возрасте старше 65 лет нет подтвержденных данных о наличии эффекта препарата. В связи с чем пациентам данных возрастных групп агомелатин назначать не следует (см. разделы 4.4. и 5.1.).

Эффективность и безопасность агомелатина (в дозе от 25 до 50 мг в сутки) были установлены у пожилых пациентов с БДР (в возрасте до 75 лет). Не рекомендуется коррекция обычной дозы у пожилых пациентов с БДР (в возрасте до 75 лет) исключительно по причине возраста. Поскольку эффективность препарата Вальдоксан (агомелатин) у очень пожилых пациентов с БДЭ в возрасте 75 лет и более не установлена, его не следует применять у этой группы пациентов (см. раздел 4.4.).

Поскольку данные о применении агомелатина (в дозе от 25 до 50 мг в сутки) у пожилых пациентов с ГТР ограничены, препарат Вальдоксан не рекомендуется использовать для лечения ГТР у пожилых пациентов в возрасте старше 65 лет (см. разделы 4.4., 5.1. и 5.2.).

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью значимого изменения фармакокинетических параметров не отмечалось. Опыт применения агомелатина при больших депрессивных эпизодах у пациентов со средней и тяжелой степенью почечной недостаточности ограничен. При назначении агомелатина таким пациентам следует соблюдать осторожность (см. раздел 4.4.).

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Агомелатин противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью (см. разделы 4.3., 4.4. и 5.2.).

### Дети и подростки

Безопасность и эффективность агомелатина у детей и подростков не установлены. Данные отсутствуют (см. раздел 5.1.).

Агомелатин не рекомендуется применять у детей и подростков до 18 лет (см. раздел 4.4.).

### Способ применения

Внутрь. Таблетки препарата Вальдоксан можно принимать независимо от приема пищи. Таблетку следует проглатывать целиком, не разжевывая.

При пропуске приема очередной дозы препарата, во время следующего приема препарат Вальдоксан принимается в обычной дозе (не следует принимать пропущенную дозу).

Для улучшения контроля пациентом приема препарата на ячейковой контурной упаковке, содержащей таблетки, отпечатан календарь.

### 4.3. Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ препарата (см. раздел 6.1.).
- Нарушение функции печени (например, цирроз или заболевание печени в активной фазе) или повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы (см. разделы 4.2. и 4.4.).
- Одновременное применение мощных ингибиторов изофермента CYP1A2 (таких как флувоксамин, ципрофлоксацин) (см. разделы 4.4 и 4.5.).
- Не следует применять препарат у пациентов с редкими наследственными состояниями, связанными с непереносимостью галактозы, полной лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

### 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

#### Мониторинг показателей функции печени

В период пострегистрационного наблюдения сообщалось о случаях поражения печени, включая печеночную недостаточность (приводившие в исключительных случаях к летальному исходу или требовавшие трансплантации печени у пациентов с ранее имеющимися факторами риска поражения печени), повышении уровня печеночных ферментов более чем в 10 раз относительно верхней границы нормы, гепатите и желтухе у пациентов, принимавших агомелатин (см. раздел 4.8.). Большинство этих нарушений возникало в первые месяцы лечения. Характер поражения печени преимущественно гепатоцеллюлярный с повышенными уровнями «печеночных» трансаминаз, которые возвращаются к нормальным значениям после прекращения терапии агомелатином.

**Следует проявлять осторожность перед началом лечения и вести тщательное наблюдение в процессе лечения всех пациентов, особенно имеющих факторы риска развития заболеваний печени или получающих сопутствующую терапию препаратами, которые могут вызывать поражение печени.**

#### *До начала терапии*

Лечение препаратом Вальдоксан должно быть назначено только после тщательной оценки соотношения ожидаемой пользы к возможному риску у пациентов с факторами риска развития нарушений функции печени, такими как:

- ожирение/избыточная масса тела/неалкогольная жировая болезнь печени, диабет;
- алкоголизм и/или злоупотребление алкоголем;
- и у пациентов, получающих сопутствующую терапию лекарственными средствами, способными вызывать поражение печени.

Перед началом терапии функциональные печеночные пробы должны быть проведены у всех пациентов, и терапия не может быть начата, если уровень печеночных ферментов АЛТ и/или АСТ более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы (см. раздел 4.3.). Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Вальдоксан пациентам с исходно повышенной активностью трансаминаз (выше верхней границы нормы, но не более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы).

#### *Периодичность проведения функциональных печеночных проб*

Периодичность проведения функциональных печеночных проб составляет:

- До начала терапии и далее:
  - приблизительно через 3 недели,
  - приблизительно через 6 недель (окончание купирующего периода терапии),
  - приблизительно через 12 и 24 недели (окончание поддерживающего периода терапии)
  - в дальнейшем – в соответствии с клинической ситуацией,
- При увеличении дозы следует контролировать функцию печени с той же частотой, что и в начале терапии.

При повышении активности трансаминаз в сыворотке крови следует провести повторное исследование в течение 48 часов.

#### *В процессе лечения*

Терапию лекарственным препаратом Вальдоксан следует немедленно прекратить в случае:

- появления симптомов или признаков возможного поражения печени (таких как темная моча, обесцвеченный стул, желтизна кожи/глаз, боль в правой верхней части живота, недавно появившаяся постоянная и необъяснимая утомляемость);
  - повышения уровня трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы.
- После отмены терапии препаратом Вальдоксан следует регулярно проводить функциональные печеночные пробы до нормализации уровня трансаминаз.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

Эффективность и безопасность агомелатина (в дозе от 25 до 50 мг в сутки) были установлены у пожилых пациентов с БДР (в возрасте до 75 лет). Не рекомендуется коррекция обычной дозы у пожилых пациентов с БДР (в возрасте до 75 лет) исключительно по причине возраста. Поскольку эффективность препарата Вальдоксан (агомелатин) у очень пожилых пациентов с БДР в возрасте 75 лет и старше не установлена, его не следует применять у этой группы пациентов (см. раздел 4.4.).

Поскольку данные о применении агомелатина (в дозе от 25 до 50 мг в сутки) у пожилых пациентов с ГТР ограничены, препарат Вальдоксан не рекомендуется использовать для лечения генерализованного тревожного расстройства у пожилых пациентов в возрасте старше 65 лет (см. разделы 4.4., 5.1. и 5.2.).

##### *Пациенты пожилого возраста с деменцией*

Не следует назначать препарат Вальдоксан для лечения БДР или ГТР у пожилых пациентов с деменцией из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения препарата у данной группы пациентов.

##### *Пациенты с почечной недостаточностью*

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью значимого изменения фармакокинетических параметров агомелатина не отмечалось. Однако, поскольку доступны только ограниченные клинические данные о применении агомелатина у пациентов со средней и тяжелой степенью почечной недостаточности, следует соблюдать осторожность при назначении препарата Вальдоксан (агомелатин) таким пациентам.

##### *Биполярное расстройство/мания/гипомания*

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Вальдоксан у пациентов с биполярным расстройством, манией или гипоманией в анамнезе. При появлении симптомов мании следует прекратить прием препарата (см. раздел 4.8.).

##### *Суицид/суицидальные мысли*

При депрессивном состоянии повышен риск суицидальных мыслей, самоповреждений и суицида (событий, связанных с суицидом). Риск сохраняется до наступления отчетливой ремиссии. Пациенты должны находиться под медицинским наблюдением вплоть до улучшения состояния (после начала терапии может пройти несколько недель, прежде чем состояние улучшится). Клинический опыт свидетельствует, что риск суицида может увеличиваться на ранних этапах наступления ремиссии.

Генерализованное тревожное расстройство, для лечения которого назначают препарат Вальдоксан, также может быть ассоциировано с повышенным риском суицидальных событий. Поэтому те же меры предосторожности, которые соблюдаются при лечении пациентов с депрессией, следует соблюдать и при лечении пациентов с генерализованным тревожным расстройством.

Пациенты, в анамнезе которых имелись события, связанные с суицидом, а также пациенты, имевшие суицидальные намерения до начала терапии, относятся к группе риска и во время проведения терапии должны находиться под пристальным наблюдением. Результаты мета-анализа плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессантов у взрослых пациентов с психическими расстройствами свидетельствуют о повышенном риске суицидального поведения у пациентов в возрасте до 25 лет на фоне приема антидепрессантов по сравнению с плацебо.

В период лечения пациенты, особенно относящиеся к группе риска, должны находиться под пристальным наблюдением, особенно в начале терапии и при изменении дозы препарата. Пациенты (и лица, осуществляющие уход за ними) должны быть информированы о необходимости следить за любыми клиническими ухудшениями состояния, появлением суицидального поведения или мыслей и необычного поведения и немедленного обращения за медицинской помощью при появлении указанных симптомов.

#### Дети и подростки

Препарат Вальдоксан не рекомендуется назначать детям младше 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения агомелатина у пациентов данной возрастной группы.

В клинических исследованиях среди детей и подростков, получавших другие антидепрессанты, чаще наблюдалось суицидальное поведение (попытки самоубийства и суицидальные мысли) и враждебность (преимущественно агрессия, оппозиционное поведение и гнев) по сравнению с теми, кто принимал плацебо.

*Совместное применение с ингибиторами изофермента CYP1A2 (см. разделы 4.3. и 4.5.)*

Одновременное применение мощных ингибиторов изофермента CYP1A2 (таких как флувоксамин, ципрофлоксацин) противопоказано.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Вальдоксан с умеренными ингибиторами изофермента CYP1A2 (такими как пропранолол, эноксацин) из-за возможности повышения концентрации агомелатина.

#### Непереносимость лактозы

Лекарственный препарат Вальдоксан содержит лактозу. Не следует применять препарат у пациентов с редкими наследственными состояниями, связанными с непереносимостью галактозы, полной лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

#### Содержание натрия

Препарат Вальдоксан содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в таблетке, то есть практически не содержит натрия.

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия**

#### Потенциальные взаимодействия, влияющие на агомелатин

Агомелатин метаболизируется главным образом с участием цитохрома P450 1A2 (CYP1A2) (90 %) и с участием CYP2C9/19 (10 %). Лекарственные средства, которые взаимодействуют с этими изоферментами, могут увеличивать или уменьшать биодоступность агомелатина.

Флувоксамин является сильным ингибитором изофермента CYP1A2 и умеренным ингибитором изофермента CYP2C9 и существенно замедляет метаболизм агомелатина, при этом концентрация агомелатина увеличивается в среднем в 60 (12 - 412) раз. Поэтому совместное применение лекарственного препарата Вальдоксан и сильных ингибиторов изофермента CYP1A2 (таких как флувоксамин, ципрофлоксацин) противопоказано.

Совместное применение агомелатина и эстрогенов (умеренные ингибиторы изофермента CYP1A2) приводит к увеличению экспозиции агомелатина в несколько раз. Хотя комбинированное применение агомелатина и эстрогенов у 800 пациентов не сопровождалось ухудшением профиля безопасности проводимой терапии, следует соблюдать осторожность при

назначении агомелатина с другими умеренными ингибиторами изофермента CYP1A2 (такими как пропранолол, эноксацин) до накопления достаточного клинического опыта (см. раздел 4.4.).

Рифампицин как индуктор всех трех изоферментов, участвующих в метаболизме агомелатина, может уменьшать биодоступность агомелатина.

Показано, что курение, индуцируя изофермент CYP1A2, понижает биодоступность агомелатина, особенно у пациентов, злоупотребляющих курением ( $\geq 15$  сигарет/день) (см. раздел 5.2.).

#### Потенциально возможное влияние агомелатина на другие лекарственные средства

*In vivo* агомелатин не индуцирует изоферменты цитохрома P450. Агомелатин не ингибирует ни изофермент CYP1A2 *in vivo*, ни другие изоферменты цитохрома P450 *in vitro*.

Поэтому агомелатин не влияет на концентрацию лекарственных средств, метаболизм которых связан с этими изоферментами.

#### Другие лекарственные средства

В фазе I клинических исследований в целевой популяции не было выявлено фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия агомелатина с лекарственными препаратами, которые могут быть назначены одновременно с препаратом Вальдоксан: бензодиазепины, препараты лития, пароксетин, флуконазол и теofilлин.

#### Алкоголь

Не рекомендуется применение агомелатина совместно с алкоголем.

#### Электросудорожная терапия (ЭСТ)

Отсутствуют данные о применении агомелатина одновременно с ЭСТ. В исследованиях на животных агомелатин не показал возникновения судорог (см. раздел 5.3.). Поэтому нежелательные последствия ЭСТ, выполненной на фоне приема агомелатина, представляются маловероятными.

#### Дети

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых пациентов.

### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

#### Беременность

Данные о применении агомелатина во время беременности отсутствуют или ограничены (менее 300 исходов беременности).

Исследования на животных не выявили прямых или опосредованных вредных воздействий на течение беременности, развитие эмбриона/плода, родовую деятельность или постнатальное развитие (см. раздел 5.3.).

В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать назначения препарата Вальдоксан во время беременности.

#### Лактация

Неизвестно, проникает ли агомелатин или его метаболиты в грудное молоко.

В фармакодинамических/токсикологических исследованиях на животных было показано, что агомелатин и его метаболиты проникают в грудное молоко (см. раздел 5.3.). Риск для новорожденного/ребенка не может быть исключен.

Необходимо оценить значимость грудного вскармливания для ребенка и терапии для матери и принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении приема препарата.

#### Фертильность

Репродуктивные исследования на крысах и кроликах не показали влияния агомелатина на фертильность (см. раздел 5.3.).

### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Агомелатин оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Принимая во внимание, что головокружение и сонливость являются частыми нежелательными реакциями, пациенты должны быть об этом предупреждены.

#### 4.8. Нежелательные реакции

##### Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции чаще всего были незначительно или умеренно выражены и наблюдались в первые две недели терапии. Наиболее часто отмечались головная боль, тошнота и головокружение. Эти нежелательные реакции, как правило, были преходящими и, в основном, не требовали прекращения терапии.

##### Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже приведены данные о нежелательных реакциях, наблюдавшихся в ходе клинических исследований, а также из спонтанных сообщений в пострегистрационном периоде.

Нежелательные реакции приведены в виде следующей градации: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (не может быть оценена по доступным данным). Частота для плацебо не была скорректирована.

Таблица 1: Сведения о нежелательных реакциях

Системно-органный класс	Частота	Предпочтительный термин
Психические нарушения	Часто	Тревога
		Необычные сновидения*
	Нечасто	Суицидальные мысли или суицидальное поведение (см. раздел 4.4.)
		Ажитация и связанные с ней симптомы* (такие как раздражительность и беспокойство)
		Агрессивность*
		Ночные кошмары*
		Мания/гипомания* Указанные симптомы могут быть также проявлением основного заболевания (см. раздел 4.4.)
Спутанность сознания*		
Редко	Галлюцинации*	
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Головокружение
		Сонливость
		Бессонница
Нечасто	Мигрень	

		Парестезии
		Синдром «беспокойных ног»*
	Редко	Акатизия*
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Нечеткое зрение
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Нечасто	Шум в ушах*
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Тошнота
		Диарея
		Запор
		Боль в животе
		Рвота*
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Повышение активности АЛТ и/или АСТ (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы у 1,3 % пациентов на фоне приема агомелатина в дозе 25 мг в день и у 2,6 % пациентов при приеме агомелатина в дозе 50 мг в день, по сравнению с 0,4 % на фоне плацебо в клинических исследованиях)
	Нечасто	Повышение активности $\gamma$ -глутамилтрансферазы* (ГГТ) (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы)
	Редко	Гепатит
		Повышение активности щелочной фосфатазы* (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы)
		Печеночная недостаточность*(1)
		Желтуха*
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Потливость
		Экзема
		Кожный зуд*
		Крапивница*

	Редко	Эритематозная сыпь
		Отек лица и отек Квинке*
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто	Боль в спине
	Нечасто	Миалгия*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Редко	Задержка мочи*
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Утомляемость
Данные (дополнительных) обследований	Часто	Увеличение массы тела*
	Нечасто	Снижение массы тела*

\* Оценка частоты нежелательных реакций, выявленных по спонтанным сообщениям, проведена на основании данных клинических исследований.

(1) Сообщалось только о нескольких случаях с летальным исходом или трансплантацией печени у пациентов с ранее имеющимися факторами риска поражения печени.

#### *Дети и подростки*

Имеются лишь ограниченные данные по безопасности и эффективности применения агомелатина у детей и подростков.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Эл. почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

<http://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»  
Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
010000, г. Астана, район Байконур, ул. А.Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)  
Тел.: +7 (7172) 235 135  
Эл. почта: [farm@dari.kz](mailto:farm@dari.kz)  
<http://www.ndda.kz>

#### **4.9. Передозировка**

##### Симптомы

Данные о передозировке агомелатина ограничены. Сообщалось о следующих симптомах передозировки: боль в эпигастрии, сонливость, утомляемость, ажитация, беспокойство, напряжение, головокружение, цианоз и недомогание.

Отмечен случай приема пациентом агомелатина в дозе 2450 мг: состояние нормализовалось самостоятельно, без нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы и изменения лабораторных показателей.

##### Лечение

Специфические антидоты для агомелатина неизвестны. Лечение должно состоять из симптоматического лечения и последующего мониторинга. Рекомендовано наблюдение в специализированных отделениях.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: психоаналептики; антидепрессанты; другие антидепрессанты.  
Код АТХ: N06AX22

##### Механизм действия

Агомелатин – агонист мелатонинергических рецепторов МТ<sub>1</sub> и МТ<sub>2</sub> и антагонист серотониновых 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторов. Агомелатин представляет собой антидепрессант, активный на валидированных моделях депрессии (тест приобретенной беспомощности, тест отчаяния, хронический стресс умеренной выраженности), равно как и на моделях с десинхронизацией циркадных ритмов, а также в экспериментальных ситуациях тревоги и стресса. Было показано, что агомелатин не влияет на захват моноаминов и не имеет сродства к альфа-, бета-адренергическим, гистаминергическим, холинергическим, дофаминергическим и бензодиазепиновым рецепторам.

Агомелатин усиливает высвобождение дофамина и норадреналина, в особенности в области префронтальной коры головного мозга и не влияет на концентрацию внеклеточного серотонина.

##### Фармакодинамические эффекты

В исследованиях на животных с десинхронизацией циркадных ритмов было показано, что агомелатин восстанавливает синхронизацию циркадных ритмов посредством стимуляции мелатониновых рецепторов.

Агомелатин способствует восстановлению нормальной структуры сна, снижению температуры тела и выделению мелатонина.

##### Клиническая эффективность и безопасность

###### *Большое депрессивное расстройство у взрослых:*

Показана эффективность краткосрочного применения агомелатина (терапия 6-8 недель) в дозах 25-50 мг у пациентов с большими депрессивными эпизодами.

Также показана эффективность применения агомелатина у больных с более тяжелыми формами депрессивного расстройства (оценка по шкале Гамильтона  $\geq 25$ ).

Агомелатин был также эффективен при изначально высоких уровнях тревоги, равно как и при сочетании тревожных и депрессивных расстройств.

Подтвержден поддерживающий антидепрессивный эффект агомелатина (при продолжительности исследования 6 месяцев) в дозе 25-50 мг один раз в сутки. Результаты исследования подтвердили противорецидивную эффективность агомелатина, которая оценивалась по времени до наступления рецидива заболевания ( $p = 0,0001$ ). Частота развития рецидива в группе пациентов, принимавших агомелатин составила 22 %, в группе плацебо – 47 %.

Эффективность агомелатина была продемонстрирована в шести из семи клинических исследованиях (преимущество (2 исследования) или сопоставимая эффективность (4 исследования)) в гетерогенных популяциях взрослых пациентов с депрессией, по сравнению с СИОЗС/СИОЗСН (сертралин, эсциталопрам, флуоксетин, венлафаксин или дулоксетин). Антидепрессивный эффект оценивался по шкале Гамильтона (17-пунктовая версия) либо как первичная конечная точка, либо как вторичная конечная точка.

Агомелатин не оказывает отрицательного воздействия на внимательность и память, у пациентов с депрессией агомелатин в дозе 25 мг увеличивает продолжительность фазы медленного сна без изменения количества и продолжительности фаз быстрого сна. Прием агомелатина в дозе 25 мг также способствует более быстрому наступлению сна со снижением частоты сердечных сокращений и улучшению качества сна (начиная с первой недели лечения); при этом заторможенности в дневное время не отмечается.

На фоне приема агомелатина отмечена тенденция к снижению частоты сексуальной дисфункции (влияние на возбуждение и оргазм).

Прием агомелатина не оказывает влияния на частоту сердечных сокращений и артериальное давление, не вызывает сексуальных нарушений, не вызывает синдрома «отмены» (даже при резком прекращении лечения) и синдрома «привыкания».

Эффективность агомелатина в дозе 25-50 мг один раз в сутки подтверждена у пациентов с депрессией пожилого возраста моложе 75 лет в ходе 8-недельного клинического исследования. У пациентов в возрасте 75 лет и старше нет подтвержденных данных о наличии существенного эффекта.

Переносимость агомелатина у пожилых пациентов сопоставима с таковой у молодых.

В ходе проведения 3-недельного контролируемого исследования с участием пациентов с большим депрессивным расстройством и недостаточным терапевтическим эффектом от приема пароксетина (СИОЗС) или венлафаксина (СИОЗСН), при переходе с терапии данными антидепрессантами на лечение агомелатином наблюдался синдром отмены. Синдром отмены появлялся как после одномоментного прекращения лечения назначенными ранее СИОЗС/СИОЗСН, так и при их постепенной отмене, что могло быть ошибочно принято за проявление низкой эффективности агомелатина на начальном этапе лечения.

Количество пациентов, у которых через неделю после отмены СИОЗС/СИОЗСН наблюдался хотя бы один симптом, связанный с синдромом отмены, было ниже в группе с длительным снижением дозировки (постепенное снижение дозы СИОЗС/СИОЗСН в течение 2 недель), чем в группе с быстрым снижением дозировки (постепенное снижение дозы СИОЗС/СИОЗСН в течение 1 недели), и чем при одномоментной отмене: 56,1 %, 62,6 % и 79,8 % пациентов, соответственно.

#### *Генерализованное тревожное расстройство у взрослых:*

Эффективность и безопасность агомелатина (25 и 25–50 мг/сутки) при ГТР изучалась в программе клинических исследований, которая включала более 1100 пациентов с ГТР, получавших агомелатин. Агомелатин (25 и 25–50 мг один раз в сутки) продемонстрировал статистически значимое превосходство плацебо по улучшению общего балла по шкале Гамильтона для оценки тревоги (НАМ-А) в 3 из 3 краткосрочных (12-недельное лечение) рандомизированных, двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях у взрослых пациентов.

Частота ответа и ремиссии также была выше при применении агомелатина по сравнению с плацебо.

Эффективность также отмечалась у пациентов с более выраженной тревогой (исходная оценка по шкале HAM-A  $\geq 25$ ) во всех плацебо-контролируемых исследованиях.

Превосходство в сравнении с плацебо в отношении общего функционального состояния было продемонстрировано с использованием шкалы нетрудоспособности Шихана (SDS) в 2 из 3 краткосрочных исследований.

Эффективность агомелатина сравнивалась непосредственно с эсциталопрамом в 1 исследовании у пациентов с тяжелым генерализованным тревожным расстройством (оценка по шкале HAM-A  $\geq 25$  на неделе 0), с использованием оценки по шкале HAM-A в качестве первичной конечной точки. В этом исследовании агомелатин продемонстрировал схожие с эсциталопрамом результаты оценки эффективности с точки зрения улучшения общего балла по шкале HAM-A.

Сохранение эффективности при ГТР было продемонстрировано в исследовании предотвращения рецидива. Пациенты, ответившие на 16-недельное краткосрочное открытое лечение агомелатином в дозе 25 мг один раз в сутки с возможным повышением дозы до 50 мг (один раз в сутки) через 4 недели, были рандомизированы в группу агомелатина 25–50 мг или плацебо для терапии в течение последующих 6 месяцев (26 недель). Агомелатин 25–50 мг один раз в сутки продемонстрировал статистически значимое превосходство в сравнении с плацебо ( $p = 0,046$ ) по первичной конечной точке, предотвращению рецидива тревоги, измеренное по времени до наступления рецидива. Частота рецидивов в течение 6-месячного двойного слепого периода наблюдения составила 20% и 31% в группах агомелатина и плацебо соответственно.

В данном исследовании синдром отмены оценивали с использованием опросника, выявляющего признаки синдрома отмены (DESS), у пациентов, завершивших исследование до недели 42 и повторно рандомизированных в группу плацебо или агомелатина. В данной популяции подтверждено отсутствие развития синдрома отмены после резкого прекращения лечения агомелатином.

Эффективность у пожилых пациентов с ГТР не оценивали в отдельном исследовании, данные проведенных исследований очень ограничены, поэтому агомелатин не следует применять у пациентов с ГТР старше 65 лет.

#### *Общие свойства*

Агомелатин не влияет на активность в дневное время и память у здоровых добровольцев. У пациентов с депрессией лечение агомелатином в дозе 25 мг увеличивает продолжительность фазы медленного сна без изменения количества и продолжительности фаз быстрого сна (REM). Применение агомелатина в дозе 25 мг также способствует более быстрому наступлению сна и периода минимальной частоты сердечных сокращений. Начиная с первой недели лечения значимо улучшалось засыпание и качество сна, что не сопровождалось двигательной заторможенностью в дневное время по оценке пациентов.

У здоровых добровольцев при применении агомелатина сохранялась сексуальная функция по сравнению с пароксетином. В специальном сравнительном исследовании сексуальной дисфункции было показано, что по критериям полового возбуждения или оргазма по шкале сексуальных явлений (SEXFX) у пациентов с депрессией в фазе ремиссии, получавших агомелатин, наблюдалась численная тенденция (статистически незначимая) к меньшему количеству проявлений сексуальной дисфункции, чем при применении венлафаксина. Объединенный анализ результатов исследований с использованием Аризонской шкалы оценки сексуальной функции (ASEX) показал, что применение агомелатина не сопровождается сексуальной дисфункцией.

В клинических исследованиях агомелатин не оказывал влияния на частоту сердечных сокращений и уровень артериального давления.

Согласно оценкам, проведенным в ходе исследований с участием здоровых добровольцев с использованием специальной визуальной аналоговой шкалы или опросника центра исследования зависимости (ARCI) из 49 вопросов, агомелатин не имеет потенциала злоупотребления.

#### Дети и подростки

Имеются лишь ограниченные данные по безопасности и эффективности применения агомелатина у детей и подростков (см. раздел 4.2.).

## **5.2. Фармакокинетические свойства**

#### Абсорбция

После приема внутрь агомелатин быстро ( $\geq 80\%$ ) всасывается. Пик концентрации в плазме достигается через 1–2 часа после приема внутрь. Абсолютная биодоступность после приема терапевтической дозы низкая ( $<5\%$ ); межиндивидуальная вариабельность значительная. Биодоступность у женщин выше, чем у мужчин. Биодоступность увеличивается на фоне приема пероральных контрацептивов и снижается на фоне курения.

При назначении терапевтических доз максимальная концентрация препарата увеличивалась пропорционально дозировке. При приеме более высоких доз отмечался более выраженный эффект первого прохождения через печень. Прием пищи (как обычной, так и с высоким содержанием жиров) не влиял ни на биодоступность, ни на степень всасывания. На фоне приема пищи с высоким содержанием жиров межиндивидуальная вариабельность показателей увеличивалась.

#### Распределение

Объем распределения в равновесной фазе составлял порядка 35 л.

Связывание с белками плазмы – 95% независимо от концентрации препарата, возраста или наличия почечной недостаточности. При печеночной недостаточности отмечалось двукратное увеличение свободной фракции препарата.

#### Биотрансформация

После приема внутрь агомелатин подвергается быстрому окислению, в основном за счет изоферментов CYP1A2 и CYP2C9. Изофермент CYP2C19 также участвует в метаболизме агомелатина, однако его роль менее значима.

Основные метаболиты в виде гидроксильированного и деметилированного агомелатина неактивны, быстро связываются и выводятся почками.

#### Элиминация

Выведение происходит быстро. Период полувыведения из плазмы составляет от 1 до 2 часов. Метаболический клиренс составляет около 1100 мл/мин. Выведение происходит в основном почками (80%) в виде метаболитов. Количество неизмененного препарата в моче незначительно. При повторном назначении препарата кинетика не меняется.

#### Особые группы пациентов

##### Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью при однократном приеме агомелатина в дозе 25 мг фармакокинетические параметры значимо не изменялись. Из-за ограниченного клинического опыта следует соблюдать осторожность при назначении агомелатина пациентам с умеренной и выраженной почечной недостаточностью.

##### Пациенты с печеночной недостаточностью

При назначении агомелатина в дозе 25 мг пациентам со слабо выраженной (класс А по классификации Чайлд-Пью) и умеренной (класс В по классификации Чайлд-Пью) хронической печеночной недостаточностью на фоне цирроза печени было отмечено увеличение его

концентрации в плазме в 70 и 140 раз, соответственно, по сравнению с добровольцами, сопоставимыми по полу, возрасту и отношению к курению, но без печеночной недостаточности.

#### *Пациенты пожилого возраста*

При назначении агомелатина в дозе 25 мг пациентам пожилого возраста в возрасте от 65 лет и старше было отмечено, что средняя АУС и средняя максимальная концентрация были в 4 раза и в 13 раз, соответственно, выше у пациентов в возрасте 75 лет и старше, по сравнению с пациентами моложе 75 лет. Общее число пациентов, получавших 50 мг, было слишком низким, чтобы делать какие-либо выводы. Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется.

#### *Пациенты детского возраста*

Фармакокинетические параметры агомелатина у пациентов детского возраста с депрессивным или тревожным расстройством, получавших агомелатин в дозе 5, 10 или 25 мг, оценивали с помощью анализа популяционного моделирования, включая детей (от 7 и менее 12 лет) и подростков (от 12 и менее 18 лет). Фармакокинетика агомелатина у детей и подростков сопоставима с таковой у взрослых пациентов.

#### *Расовая принадлежность*

Отсутствуют данные о расовых различиях фармакокинетических параметров.

### **5.3. Данные доклинической безопасности**

В исследованиях на мышах, крысах и обезьянах наблюдался седативный эффект при однократном и повторном введении.

У грызунов отмечалось выраженное индуцирование CYP2B, а также умеренное индуцирование CYP1A и CYP3A при дозировках 125 мг/кг/день и выше, тогда как у обезьян индуцирование CYP2B и CYP3A было слабым при дозировке 375 мг/кг/день.

В ходе исследований токсичности у грызунов и обезьян при повторном введении гепатотоксичность не отмечалась.

Агомелатин проникает через плаценту и в эмбрион у крыс.

Исследования репродуктивной токсичности у крыс и кроликов не показали влияния агомелатина на фертильность, развитие плода, пре- и постнатальное развитие.

В ходе исследований генотоксичности *in vitro* и *in vivo* было показано отсутствие мутагенного или кластогенного потенциала агомелатина.

В ходе исследований канцерогенности было показано, что 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, были связаны с индуцированием ферментов, характерных для грызунов. У крыс частота возникновения доброкачественных фиброаденом груди увеличивалась при высоких экспозициях (в 60 раз превышающих терапевтическую дозу), но оставалась в пределах того, что наблюдается в контрольной группе.

Исследования фармакологической безопасности не выявили влияние агомелатина на ток через каналы hERG (human Ether à-go-go Related Gene) или на потенциал действия клеток Пуркинье. У мышей и крыс при внутрибрюшинном введении в дозах до 128 мг/кг агомелатин не показал проконвульсивных свойств.

Влияние агомелатина на поведенческие характеристики, функцию зрения и репродуктивную функцию молодых животных не наблюдалось. Наблюдалось легкое дозозависимое снижение массы тела, связанное с фармакологическими свойствами, а также некоторое незначительное влияние на органы полового тракта самцов без какого-либо снижения репродуктивного потенциала.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

*Ядро таблетки:*

- Лактозы моногидрат
- Магния стеарат

- Крахмал кукурузный
- Повидон (К 30)
- Кремния диоксид коллоидный безводный
- Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)
- Стеариновая кислота

*Пленочная оболочка:*

- Глицерол
- Гипромеллоза
- Краситель железа оксид желтый (Е 172)
- Макрогол 6000
- Магния стеарат
- Титана диоксид (Е 171)

## **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

## **6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

## **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

## **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 14 таблеток в ячейковую контурную упаковку (ПВХ/Ал). По 2 ячейковых контурных упаковок с листком-вкладышем в пачку картонную с контролем первого вскрытия (при необходимости).

Упаковка для стационаров: По 14 таблеток в ячейковую контурную упаковку (ПВХ/Ал). По 7 ячейковых контурных упаковок с листком-вкладышем в пачку картонную с контролем первого вскрытия (при необходимости).

## **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом**

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Франция, "Лаборатории Сервье" / France, Les Laboratoires Servier  
92284 Сюрен Седекс, ул. Карно 50 / 50 rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО "Сервье"

Адрес: 125196, г. Москва, ул. Лесная, дом 7,  
этаж 7/8/9

Тел.: +7 (495) 937 07 00

Факс: +7 (495) 937 07 01

Эл. почта: [servier.russia@servier.com](mailto:servier.russia@servier.com)

Республика Казахстан

ТОО "Сервье Казахстан"

Адрес: 050020, г. Алматы, пр. Достык 310Г

Тел.: +7 (727) 386 76 62

Эл. почта: [kazadinfo@servier.com](mailto:kazadinfo@servier.com)

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

В Российской Федерации: ЛП-№(000528)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

В Российской Федерации: 25.01.2022

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Вальдоксан доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет».

## **ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ**

### **1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ**

Вальдоксан, 25 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

### **2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ**

Әсер етуші зат: агомелатин.

Вальдоксан, 25 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Үлбірлі қабықпен қапталған әрбір таблетканың құрамында 25 мг агомелатин бар.

Дәрілік препарат құрамында бар екені ескерілу керек қосымша заттар:

лактоза (моногидрат түрінде).

Қосымша заттардың толық тізбесі 6.1 бөлімінде берілген.

### **3. ДӘРІЛІК ТҮРІ**

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

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

### **4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР**

#### **4.1 Қолданылуы**

Вальдоксан ересектерде келесілерді емдеу үшін қолдануға арналған:

- үлкен депрессиялық бұзылыстар (ҮДБ);
- жайылған үрейлену бұзылыстары (ЖҮБ).

#### **4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі**

##### Дозалау режимі

Ұсынылатын тәуліктік доза - ұйықтар алдында ішке бір рет 25 мг (1 таблетка).

Оң клиникалық динамика болмаған жағдайда дозаны ұйықтар алдында бір рет 50 мг (25 мг 2 таблетка) дейін арттыруға болады:

- үлкен депрессиялық бұзылыстарды емдеуді бастағаннан кейін екі аптадан соң;
- жайылған үрейлену бұзылыстарын емдеуді бастағаннан кейін төрт аптадан соң.

Дозаны ұлғайту туралы шешім трансаминазалар деңгейінің жоғарылау қаупінің артуын ескере отырып қабылдануы тиіс. Дозаны 50 мг дейін көтерудің кез келгені белгілі бір пациент үшін пайдасы мен қаупін бағалау негізінде және бауыр сынамаларын қатаң бақылау арқылы жасалуы тиіс.

Терапияны бастамас бұрын барлық пациенттерде функционалды бауыр сынамалары жүргізілуі тиіс. Трансаминаза деңгейі қалыптың жоғарғы шегінен 3 еседен астам асатын пациенттерде терапияны бастау мүмкін емес (4.3 және 4.4 бөлімдерді қараңыз).

Емдеу барысында трансаминазалар деңгейін мезгіл-мезгіл, шамамен 3 аптадан, 6 аптадан кейін (терапияны тоқтату кезеңінің аяқталуы), терапия басталғаннан кейін 12 апта және 24 апта (терапияны қолдау кезеңінің аяқталуы) және одан әрі клиникалық жағдайға сәйкес бақылау керек (4.4 бөлімін қараңыз). Егер трансаминазалардың белсенділігі

кальптың жоғарғы шегінен 3 еседен астам жоғары болса, препаратты қабылдауды тоқтату керек (4.3 және 4.4. бөлімдерді қараңыз.).  
Дозаны жоғарылату кезінде бауыр функциясын препаратты қолданудың басындағыдай жиілікпен бақылау керек.

#### *Емнің ұзақтығы*

ҮДБ және/немесе ЖҮБ дәрілік терапиясы депрессия симптомдары толығымен жойылғанға дейін кем дегенде 6 ай бойы жүргізілуі тиіс.

#### *СКҚСТ/СКҚСТН емдеуден агомелатинмен емдеуге көшу*

СКҚСТ/СКҚСТН қабылдауды тоқтатқаннан кейін тоқтату синдромы болуы мүмкін. Бұрын тағайындалған СКҚСТ/СКҚСТН емі тоқтатылғаннан кейін тоқтату синдромының пайда болу қаупін азайту үшін осы препараттарды медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтың (қосымша парақтың) нұсқауларын орындау қажет. СКҚСТ/СКҚСТН антидепрессанттарының дозасын біртіндеп төмендетудің 1-ші күнінен бастап агомелатин қабылдау басталуы мүмкін (5.1. бөлімін қараңыз).

#### *Емді тоқтату*

Емдеуді тоқтату жағдайында дозаны біртіндеп төмендетудің қажеті жоқ.

#### Пациенттердің ерекше топтары

##### *Егде жастағы пациенттер*

Жасына байланысты дозаны түзету қажет емес (5.2 бөлімін қараңыз).

75 жастағы және одан асқан депрессиямен ауыратын пациенттерде, сондай-ақ 65 жастан асқан ЖҮБ бар егде жастағы пациенттерде препарат әсерінің болуы туралы расталған деректер жоқ. Осыған байланысты осы жас топтарындағы пациенттерге агомелатин тағайындауға болмайды (4.4 және 5.1. бөлімдерін қараңыз).

Агомелатиннің тиімділігі мен қауіпсіздігі (тәулігіне 25-тен 50 мг-ға дейінгі дозада) егде жастағы ҮДБ пациенттерінде (75 жасқа дейін) анықталды. ҮДБ бар егде жастағы пациенттерде (75 жасқа дейін) тек жасына байланысты әдеттегі дозаны түзету ұсынылмайды. Вальдоксан (агомелатин) препаратының тиімділігі 75 жастағы және одан асқан өте егде жастағы ҮДЭ бар пациенттерде анықталмағандықтан, оны пациенттердің осы тобында қолдануға болмайды (4.4 бөлімін қараңыз).

ЖҮБ бар егде жастағы пациенттерде агомелатинді қолдану туралы деректер (тәулігіне 25-тен 50 мг дейінгі дозада) шектеулі болғандықтан, 65 жастан асқан егде жастағы пациенттерде ЖҮБ емдеу үшін Вальдоксан препаратын қолдану ұсынылмайды (4.4., 5.1. және 5.2. бөлімдерін қараңыз).

##### *Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Бүйректің ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде фармакокинетикалық параметрлерінде елеулі өзгерістер анықталмады. Алайда, орташа және ауыр дәрежелі бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде агомелатинді үлкен депрессиялық бұзылыстарда қолдану тәжірибесі шектеулі.

Агомелатинді бұндай пациенттерге тағайындау кезінде сақ болу керек (4.4. бөлімін қараңыз).

##### *Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Агомелатин бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерге қарсы көрсетілімде (4.3., 4.4. және 5.2 бөлімдерін қараңыз).

### Балалар мен жасөспірімдер

Балалар мен жасөспірімдерде агомелатиннің қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Деректер жоқ (5.1 бөлімін қараңыз.).

Агомелатинді 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерге қолдану ұсынылмайды (4.4 бөлімін қараңыз.).

### Қолдану тәсілі

Ішке. Вальдоксан препаратының таблеткаларын ас ішуге байланыссыз қабылдауға болады. Таблетканы шайнамай, бүтіндей жұту керек.

Препараттың кезекті дозасын қабылдауды өткізіп алғанда Вальдоксан препараты келесі қабылдау кезінде әдеттегі дозада қабылданады (өткізіп алған дозаны қабылдауға болмайды).

Пациенттің препаратты қабылдауын бақылауды жақсарту үшін таблеткалар салынған пішінді ұяшықты қаптамаға күнтізбе түсірілген.

### **4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- Препараттың әсер етуші затына немесе қосымша заттарының кез келгеніне жоғары сезімталдық (6.1 бөлімін қараңыз).
- Бауыр функциясының бұзылуы (мысалы, цирроз немесе белсенді фазадағы бауыр ауруы) немесе трансаминазалар деңгейінің қалыптың жоғарғы шегімен салыстырмалы 3 еседен көп жоғарылауы (4.2. және 4.4. бөлімдерін қараңыз).
- СҮР1А2 изоферментінің қуатты тежегіштерін (флувоксамин, ципрофлоксацин сияқты) бір мезгілде қолдану (4.4 және 4.5. бөлімдерін қараңыз).
- Препаратты галактоза жақпаушылығымен, толық лактазалық жеткіліксіздікпен немесе глюкоза-галактозалық мальабсорбциямен байланысты сирек тұқым қуалайтын пациенттерде қолдануға болмайды.

### **4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары**

#### Бауыр функциясының көрсеткіштерін мониторингтеу

Тіркеуден кейінгі қадағалау кезеңінде агомелатин қабылдаған пациенттердегі бауыр жеткіліксіздігін (бауыр зақымдануының қауіп факторлары бұрыннан бар пациенттерде айрықша жағдайларда өліммен аяқталуға алып келген немесе бауыр трансплантациясын талап еткен) қоса, бауырдың зақымдану жағдайлары, бауыр ферменттері деңгейінің жоғарғы шегімен салыстырмалы 10 еседен көп жоғарылауы, гепатит және сарғаю жөнінде мәлімделді (4.8. бөлімін қараңыз). Осы бұзылулардың көпшілігі емдеудің алғашқы айларында пайда болды. Бауырдың зақымдануы көбінесе агомелатинмен емді тоқтатудан кейін қалыпты мәндерге оралатын «бауыр» трансаминазалары деңгейінің жоғарылауымен гепатоцеллюлярлы сипатта болады.

**Емдеуді бастар алдында сақтық таныту және, сондай-ақ әсіресе, бауыр ауруларын дамытатын қауіп факторлары бар немесе бауырдың зақымдануын туындатуы мүмкін препараттармен қатарлас ем алып жүрген пациенттердің бәрін емдеу үдерісінде мұқият қадағалау жүргізу керек.**

#### *Ем басталуына дейін*

Вальдоксан препаратымен емдеу бауыр функциясының бұзылуларын дамытатын қауіп факторлары бар пациенттерде күтілетін пайданың болжамды қауіпке арақатынасын мұқият бағалаудан кейін ғана тағайындалуы тиіс, мысалы:

- семіздік /артық дене салмағы/бауырдың алкогольдік емес стеатозы, диабет;
- алкогольизм және/немесе шамадан тыс алкоголь тұтыну;

- және бауыр зақымдануын тудыруға қабілетті дәрілік заттармен қатарлас ем алып жүрген пациенттерде.

Ем басталар алдында барлық пациентте бауырдың функционалдық сынамалары өткізілуі тиіс, ал егер АЛТ және/немесе АСТ бауыр ферменттерінің деңгейі қалыптың жоғарғы шегінен 3 еседен көп асып кетсе, емді бастауға болмайды (4.3 бөлімін қараңыз). Вальдоксан препаратын бастапқы жоғары трансаминазалар белсенділігі бар (қалыптың жоғарғы шегінен жоғары, бірақ қалыптың жоғарғы шегімен салыстырмалы 3 еседен көп емес).

#### *Бауырдың функционалдық сынамаларын өткізу жиілігі*

Бауырдың функционалдық сынамаларын өткізу жиілігі мынадай:

- Ем басталуына дейін және әріқарай:
  - шамамен 3 апта өткен соң,
  - шамамен 6 апта өткен соң (емнің ауыруды басу кезеңінің аяқталуы)
  - шамамен 12 және 24 апта өткен соң (емнің демеуші кезеңінің аяқталуы)
  - әрі қарай – клиникалық оқиғаға сәйкес.
- Дозаны арттырғанда бауыр функциясын емнің басталу кезіндегідей жиілікпен бақылап отыру керек.

Қан сарысуындағы трансаминазалар белсенділігінің жоғарылауында қайталап зерттеуді 48 сағат ішінде жүргізген жөн.

#### *Емдеу үдерісінде*

Вальдоксан дәрілік препаратымен емді мына жағдайда дереу тоқтату керек:

- бауырдың болжамды зақымдану симптомдары немесе белгілерінің пайда болуы (несептің қараюы, нәжістің түссізденуі, терінің/көздің сарғайып кетуі, іштің оң жақ жоғарғы бөлігінің ауыруы, таяуда пайда болған тұрақты және түсіндірілмейтін қалжырау);
- трансаминазалар деңгейінің, қалыптың жоғарғы шегімен салыстырғанда, 3 еседен көп жоғарылауы.

Вальдоксан препаратымен емді тоқтатудан кейін трансаминазалар деңгейінің қалыпқа түсуіне дейін бауырдың функционалдық сынамаларын жүйелі өткізу керек.

#### Пациенттердің ерекше топтары

##### *Егде жастағы пациенттер*

Агомелатиннің тиімділігі мен қауіпсіздігі (тәулігіне 25-тен 50 мг-ға дейінгі дозада) егде жастағы ҮДБ бар пациенттерде (75 жасқа дейінгі) анықталды. ҮДБ бар егде жастағы пациенттерде (75 жасқа дейінгі) тек жасына байланысты себеппен ғана әдеттегі дозаны түзету ұсынылмайды. 75 жастағы және одан асқан өте егде жастағы ҮДБ бар пациенттерінде Вальдоксан (агомелатин) препаратының тиімділігі анықталмағандықтан, оны пациенттердің осы тобына қолдануға болмайды (4.4 бөлімін қараңыз.).

ЖҮБ бар егде жастағы пациенттерде агомелатинді қолдану туралы деректер (тәулігіне 25-тен 50 мг дейінгі дозада) шектеулі болғандықтан, Вальдоксан препаратын 65 жастан асқан егде жастағы пациенттерде жайылған үрейлі бұзылыстарды емдеу үшін қолдану ұсынылмайды (4.4., 5.1. және 5.2. бөлімдерін қараңыз).

##### *Деменциясы бар егде жастағы пациенттер*

Пациенттердің осы тобында препаратты қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігі туралы деректердің болмауына байланысты Вальдоксан препаратын деменциясы бар егде жастағы пациенттерде ҮДБ немесе ЖҮБ емдеу үшін тағайындауға болмайды.

### *Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Бүйректің ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде агомелатиннің фармакокинетикалық параметрлерінде елеулі өзгерістер байқалмады. Алайда, бүйректің орташа және ауыр дәрежелі жеткіліксіздігі бар пациенттерде агомелатинді қолдану туралы шектеулі клиникалық дәлелдерге ғана қол жетімді болғандықтан, мұндай пациенттерге Вальдоксан (агомелатин) препаратын тағайындау кезінде сақ болу керек.

### *Биполярлық бұзылыстар/мания/гипомания*

Вальдоксан препаратын анамнезінде биполярлық бұзылыстары, маниясы немесе гипоманиясы бар пациенттерде қолданған кезде сақ болу керек. Мания симптомдары пайда болса, препаратты қабылдауды тоқтату керек (4.8.бөлімін қараңыз).

### *Суицид/суицидтік ойлар*

Депрессиялық жағдайда суицидтік ойлар, өзіне-өзі зақым келтіру және суицид (суицидке байланысты оқиғалар) қауіпі артады. Қауіп айқын ремиссия басталғанға дейін сақталады. Қауіп анық ремиссия басталғанға дейін сақталады. Пациенттер жағдай жақсарғанға дейін медициналық бақылауда болуы керек (терапия басталғаннан кейін жағдай жақсарғанға дейін бірнеше апта өтуі мүмкін). Клиникалық тәжірибе ремиссия басталуының ерте сатысында суицид қауіпі артуы мүмкін екенін көрсетеді.

Емдеу үшін Вальдоксан препараты тағайындалған жайылған үрейлі бұзылыстар сонымен бірге суицидтік оқиғалардың жоғары қауіпімен де байланысты болуы мүмкін. Сондықтан депрессиямен ауыратын пациенттерді емдеуде сақталынатын сақтық шараларын жайылған үрейлі бұзылыстары бар пациенттерді емдеуде де сақтау керек.

Анамнезінде суицидке байланысты оқиғалар болған пациенттер, сондай-ақ терапия басталғанға дейін суицидтік әрекетте ойы болған пациенттер қауіп тобына жатады және терапия жүргізу кезінде аса мұқият бақылауда болуы тиіс. Психикалық бұзылыстары бар ересек пациенттердегі антидепрессанттардың плацебо - бақыланытын клиникалық зерттеулерінің мета-талдауының нәтижелері плацебомен салыстырғанда антидепрессанттарды қабылдау аясында 25 жасқа дейінгі пациенттерде суицидтік мінез-құлық қауіпінің жоғарылағанын көрсетеді.

Емдеу кезеңінде, әсіресе қауіп тобына жататын пациенттер, әсіресе терапияның басында және препараттың дозасы өзгерген кезде мұқият бақылауда болуы тиіс. Пациенттерді (және олардың қамқоршыларын) суицидтік мінез-құлық немесе ойлар және әдеттен тыс мінез-құлық пайда болатын жағдайдың кез келген клиникалық нашарлауын бақылау қажеттілігі және көрсетілген симптомдар пайда болған кезде дереу медициналық көмекке жүгіну керектігі туралы хабардар ету керек.

### Балалар мен жасөспірімдер

Осы жас тобындағы пациенттерде агомелатинді қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігі туралы деректердің болмауына байланысты Вальдоксан препаратын 18 жасқа дейінгі балаларға тағайындау ұсынылмайды.

Клиникалық зерттеулерде басқа антидепрессанттар қабылдаған балалар мен жасөспірімдер арасында плацебо қабылдағандармен салыстырғанда суицидтік мінез-құлық (өзіне қол жұмсау әрекеттері мен суицидтік ойлар) және дұшпандық (негізінен озбырлық, оппозициялық мінез-құлық және ызалану) жиі байқалды.

*СYP1A2* изоферменті тежегіштерімен бірге қолдану (4.3. және 4.5. бөлімдерін қараңыз)  
Күшті *СYP1A2* изоферменті тежегіштерін (флувоксамин, ципрофлоксацин сияқты) бір мезгілде қолдануға болмайды.

Агомелатин концентрациясының жоғарылау мүмкіндігіне байланысты СYP1A2 изоферментінің орташа тежегіштерімен (пропранолол, эноксацин сияқты) Вальдоксан препаратын қолданғанда сақ болу керек.

#### Лактоза жақпаушылығы

Вальдоксан дәрілік препаратының құрамында лактоза бар. Галактоза жақпаушылығымен, толық лактаза жеткіліксіздігімен немесе глюкоза-галактоза мальабсорбциямен байланысты сирек тұқым қуалайтын жай-күйлері бар пациенттерде препаратты қолдануға болмайды.

#### Натрий мөлшері

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

### **4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері**

#### Агомелатинге әсер ететін ықтималды өзара әрекеттесулер

Агомелатин, ең алдымен, P450 1A2 (CYP1A2) (90%) цитохромының қатысуымен және CYP2C9/19 (10%) қатысуымен метаболизденеді. Осы изоферменттермен өзара әрекеттесетін дәрілік заттар агомелатин биожетімділігін арттыруы немесе азайтуы мүмкін.

Флувоксамин CYP1A2 изоферментінің күшті тежегіші және CYP2C9 изоферментінің орташа тежегіші болып табылады және агомелатин метаболизмін едәуір баяулатады, осы орайда, агомелатин концентрациясы, орта есеппен, 60 есе (12-412) есе жоғарылайды. Сондықтан Вальдоксан дәрілік препаратын және CYP1A2 изоферментінің күшті тежегіштерін (флувоксамин, ципрофлоксацин сияқты) бірге қолдану қарсы көрсетілді. Агомелатин мен эстрогендерді (CYP1A2 изоферментінің орташа тежегіштері) бірге қолдану агомелатин экспозициясының бірнеше есе ұлғаюына алып келеді. Агомелатин мен эстрогендерді біріктіріп қолдану 800 пациентте жүргізілген емнің қауіпсіздік бейінінің нашарлауымен қатар жүрмесе де, жеткілікті клиникалық тәжірибенің жинақталуына дейін CYP1A2 изоферментінің басқа орташа тежегіштерімен (пропранолол, эноксацин сияқты) тағайындалғанда сақ болу керек (4.4 бөлімін қараңыз).

Рифампицин, агомелатин метаболизміне қатысатын барлық үш изоферменттің индукторы ретінде, агомелатин биожетімділігін азайтуы мүмкін.

Темекі тартудың, CYP1A2 изоферментін индукциялай отырып, әсіресе, шамадан тыс шылым шегетін пациенттерде агомелатин биожетімділігін төмендететіні ( $\geq 15$  темекі/күн) көрсетілді (5.2 бөлімін қараңыз).

#### Агомелатиннің басқа дәрілік заттарға ықтималды әсер ету мүмкіндігі

*In vivo* агомелатин P450 цитохромының изоферменттерін индукцияламайды. Агомелатин *in vivo* CYP1A2 изоферментін де, *in vitro* P450 цитохромының басқа изоферменттерін де тежемейді.

Сондықтан агомелатин метаболизмі осы изоферменттермен CYP450 байланысты болатын дәрілік заттар концентрациясына ықпал етпейді.

#### Басқа дәрілік заттар

Мақсатты қауымда жүргізілген клиникалық зерттеулердің I фазасында агомелатиннің Вальдоксан препаратымен бір мезгілде тағайындалуы мүмкін дәрілік препараттармен: бензодиазепиндер, литий препараттары, пароксетин, флуконазол немесе теofilлинмен фармакокинетикалық немесе фармакодинамикалық өзара әрекеттесуі анықталмады.

## Алкоголь

Агомелатинді алкогольмен бірге қолдану ұсынылмайды.

## Электр арқылы құрысу емі (ЭҚЕ)

Агомелатин ЭҚЕ-мен бір мезгілде қолдану деректері жоқ. Жануарларға жүргізілген зерттеулерде агомелатин құрысулар туындауын көрсетпеді (5.3 бөлімін қараңыз). Сондықтан агомелатин қабылдау аясында орындалған жағымсыз ЭҚЕ зардаптарының ықтималдығы аз.

## Балалар

Өзара әрекеттесу бойынша зерттеулер тек ересек пациенттерде жүргізілді.

## **4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация**

### Жүктілік

Жүктілік кезінде агомелатин қолдану туралы деректер (300-ден аз жүктілік нәтижесі) жоқ немесе шектеулі.

Жануарларға жүргізілген зерттеулерде жүктілік ағымына, эмбрион/төл дамуына, тууына немесе постнатальді дамуға тікелей немесе жанама зиянды әсерлері анықталмады (5.3 бөлімін қараңыз).

Алдын ала сақтану шарасы ретінде жүктілік кезінде Вальдоксан препаратын тағайындаудан аулақ болуға кеңес беріледі.

### Лактация

Агомелатин немесе оның метаболиттерінің ана сүтіне өту-өтпеуі белгісіз.

Жануарларда жүргізілген фармакодинамикалық/уытты зерттеулерде агомелатин мен оның метаболиттерінің ана сүтіне өтетіні көрсетілді (5.3 бөлімін қараңыз). Жаңа туған нәресте/сәби үшін қаупін жоққа шығаруға болмайды.

Сәби үшін емшек сүтін емудің және ана үшін емнің маңыздылығын бағалау және бала емізуді тоқтату немесе препарат қабылдауды тоқтату шешімін қабылдау қажет.

### Фертильділік

Егеуқұйрықтар мен үй қояндарына жүргізілген тұқым өрбіту зерттеулерін агомелатиннің фертильділікке әсерін көрсетпейді (5.3 бөлімін қараңыз).

## **4.7 Көлік құралдарын және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсері**

Агомелатин көлік құралдарын және механизмдерді басқару қабілетіне мардымсыз әсер етеді. Бас айналу және ұйқышылдық жиі болатын жағымсыз реакциялар екеніне назар аударып, пациенттерге бұл жөнінде ескертілуі тиіс.

## **4.8 Жағымсыз реакциялар**

### Қауіпсіздік бейін түйіндемесі

Жағымсыз реакциялар бәрінен жиірек мардымсыз немесе орташа білінді және емнің алғашқы екі аптасында байқалды. Ең көп жиі бас ауыру, жүрек айну және бас айналу болды.

Бұл жағымсыз реакциялар, әдетте, өтпелі болды және негізінен емді тоқтатуды талап етпеді.

### Жағымсыз реакциялардың кестелік түйіндемесі

Төменде клиникалық зерттеулер барысында байқалған жағымсыз реакциялар, сондай-ақ тіркеуден кейінгі кезеңдегі өздігінен түскен хабарламалар туралы мәліметтер келтірілген.

Жағымсыз реакциялар келесі градация түрінде берілген: 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 ( $< 1/10000$ ), жиілігі белгісіз (қолда бар деректер бойынша бағалау мүмкін емес). Плацебо үшін жиілігі реттелмеген.

1 кесте. Жағымсыз реакциялар туралы мәліметтер

Жүйе-ағза класы	Жиілігі	Ұтымды термин
Психикалық бұзылулар	Жиі	Үрей
		Әдеттен тыс түстер көру*
	Жиі емес	Суицидтік ойлар немесе суицидтік мінез-құлық (4.4 бөлімін қараңыз)
		Ажитация және онымен байланысты симптомдар* (ашушаңдық және мазасыздық сияқты)
		Озбырлық*
		Түнгі қорқыныштар*
		Мания/гипомания* Көрсетілген симптомдар негізгі аурудың көрінісі де болуы мүмкін (4.4 бөлімін қараңыз)
		Сананың шатасуы*
Сирек	Елестеулер*	
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Бас ауыру
	Жиі	Бас айналу
		Ұйқышылдық
		Ұйқысыздық
	Жиі емес	Бас сақинасы
		Парестезиялар
		«Тынымсыз аяқтар» синдромы*
Сирек	Акатизия*	
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар	Жиі емес	Анық көрмеу
Есту мүшесі және құлақ иірі тарапынан бұзылулар	Жиі емес	Құлақтағы шуыл *
Асқазан-ішек бұзылулары	Жиі	Жүрек айну
		Диарея

		Іш қату
		Іштің ауыруы
		Құсу*
Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар	Жиі	АЛТ және/немесе АСТ белсенділігінің (клиникалық зерттеулерде агомелатинді күніне 25 мг дозада қабылдау аясында пациенттердің 1,3%-да және агомелатинді күніне 50 мг дозада қабылдау кезінде пациенттердің 2,6%-да, плацебо аясындағы пациенттердің 0,4%-мен салыстырғанда, қалыптың жоғарғы шегімен салыстырғанда, 3 еседен көп) жоғарылауы
	Жиі емес	γ-глутамилтрансфераза* белсенділігінің (ГГТ) (қалыптың жоғарғы шегімен салыстырғанда, 3 еседен көп) жоғарылауы
	Сирек	Гепатит
		Сілтілі фосфатаза* белсенділігінің (қалыптың жоғарғы шегімен салыстырғанда, 3 еседен көп) жоғарылауы
Бауыр жеткіліксіздігі* (1)		
		Сарғаю*
Тері және тері астылық тіндер тарапынан бұзылулар	Жиі емес	Тершендік
		Экзема
		Тері қышынуы*
		Есекжем*
	Сирек	Эритематозды бөртпе
Бет ісінуі және Квинке ісінуі *		
Бұлшықет, қаңқа және дәнекер тін тарапынан бұзылулар	Жиі	Арқаның ауыруы
	Жиі емес	Миалгия*
Бүйрек және несеп шығару жолдары	Сирек	Несеп іркілісі*

тарапынан бұзылулар		
Жалпы бұзылулар және енгізген жердегі реакциялар	Жиі	Қалжырау
Тексерулердің (қосымша) деректері	Жиі	Дене салмағының артуы*
	Жиі емес	Дене салмағының төмендеуі*

\* Өздігінен келіп түскен хабарламалар бойынша анықталған жағымсыз реакциялар жиілігін бағалау клиникалық зерттеулер деректері негізінде жүргізілген.

(1) Бауыр зақымдануының бұрыннан қауіп факторлары бар пациенттерде өліммен аяқталған немесе бауыр трансплантациясы жасалған бірнеше жағдай ғана мәлімделді.

#### *Балалар мен жасөспірімдер*

Балалар мен жасөспірімдерде агомелатинді қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы шектеулі деректер ғана бар.

#### Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

Дәрілік препараттың «пайда – қауіп» арақатынасын үздіксіз мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препаратты тіркеуден кейін күмән тудыратын жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге Еуразиялық экономикалық одаққа мүше - мемлекеттердің жағымсыз реакциялары туралы ұлттық хабарландыру жүйелері арқылы дәрілік препараттың кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеуге кеңес беріледі.

#### Ресей Федерациясы

Денсаулық сақтау саласын қадағалау жөніндегі федералдық қызмет (Росздравнадзор)  
109012, Мәскеу қ. Славянская алаңы, 4 үй, 1 құр.

Тел.: + 7 (800) 550-99-03

Эл. пошта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

<http://roszdravnadzor.gov.ru>

#### Қазақстан Республикасы

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

010000, Астана қ., Байқоңыр ауданы, А.Иманов көш., 13 («Нұрсәулет 2» БО)

Тел.: +7 (7172) 235 135

Эл. пошта: [farm@dari.kz](mailto:farm@dari.kz)

<http://www.ndda.kz>

## **4.9 Артық дозалану**

### Симптомдары

Агомелатиннің артық дозалану деректері шектеулі. Келесі артық дозалану симптомдары мәлімделді: эпигастрийдегі ауырсыну, ұйқышылдық, қажу, ажитация, мазасыздық, ширығу, бас айналу, цианоз немесе дімкәстану.

Пациент 2450 мг дозада агомелатин қабылдаған жағдай аталды; жай-күй жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан бұзылуларсыз және зертханалық көрсеткіштердің өзгеріссіз өз бетінше қалыпқа түсті.

#### Емдеу

Агомелатин үшін спецификалық антидоттар белгісіз. Емдеу симптоматикалық емнен және одан кейінгі мониторингтеуден құралуы тиіс. Арнайы мамандандырылған бөлімдерде қадағалауға кеңес беріледі.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

### **5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері**

Фармакотерапиялық тобы: психоаналептиктер; антидепрессанттар; басқа антидепрессанттар.

АТХ коды N06AX22

#### Әсер ету механизмі

Агомелатин – МТ<sub>1</sub> және МТ<sub>2</sub> мелатонинергиялық рецепторлар агонисі және серотониндік 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторлар антагонисі. Агомелатин циркадты ырғақтардың жете синхрондалған үлгілерінде де, сондай-ақ үрей мен стресс бойынша тәжірибелік оқиғаларда да бірдей валидацияланған депрессия үлгілерінде (жүре пайда болған қауқарсыздыққа тест, шарасыздыққа тест, орташа білінетін созылмалы стресс) белсенді антидепрессант түрінде болады. Агомелатиннің моноаминдердің сіңуіне әсер етпейтіні және альфа-, бета-адренергиялық, гистаминергиялық, холинергиялық, дофаминергиялық және бензодиазепиндік рецепторларға жақындығы жоқ екендігі көрсетілген.

Агомелатин, әсіресе, мидың префронтальді қыртысының аумағында дофамин мен норадреналин босап шығуын күшейтеді және жасушадан тыс серотонин концентрациясына ықпал етпейді.

#### Фармакодинамикалық әсерлері

Циркадты ырғақтар десинхрондалған жануарларда жүргізілген зерттеулерде агомелатин мелатониндік рецепторларды стимуляциялау арқылы циркадты ырғақтардың синхрондалуын қалыпқа келтіреді.

Агомелатин қалыпты ұйқы құрылымының қалпына келуіне, дене температурасының төмендеуіне және мелатонин бөлінуіне ықпал етеді.

#### Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

##### Ересектердегі үлкен депрессиялық бұзылыс:

Үлкен депрессиялық эпизодтары бар пациенттерде агомелатинді (6-8 апталық терапия) 25-50 мг дозада қысқа мерзімді қолданудың тиімділігі көрсетілген.

Депрессиялық бұзылыстың неғұрлым ауыр түрлерімен ауыратын науқастарда агомелатинді қолданудың тиімділігі де көрсетілген (Гамильтон шкаласы бойынша баға беру  $\geq 25$ ).

Агомелатин үрейлі және депрессиялық бұзылыстар біріккен кездегісімен бірдей үрейдің бастапқы жоғары деңгейлерінде де тиімді болды.

Тәулігіне бір рет 25-50 мг дозада агомелатиннің депрессияға қарсы демеуші әсері (зерттеу 6 айға созылғанда) расталды. Зерттеу нәтижелері ауру қайталануының басталуына дейінгі уақыт бойынша бағаланған агомелатиннің қайталануға қарсы тиімділігін растады ( $p = 0,0001$ ). Қайталанудың даму жиілігі агомелатин қабылдаған пациенттер тобында 22%, плацебо тобында 47% құрады.

Депрессияға шалдыққан ересек пациенттердің гетерогенді қауымдарында агомелатин тиімділігі, СКҚСТ/СНҚҚСТ-мен (сертралин, эсциталопрам, флуоксетин, венлафаксин

немесе дулоксетин) салыстырғанда, жеті клиникалық зерттеудің алтауынан (артықшылық (2 зерттеу)) немесе салыстырмалы тиімділігі (4 зерттеу) көрініс берді. Депрессияға қарсы әсері Гамильтон шкаласы (17-тармақтық нұсқасы) бойынша не бастапқы соңғы нүктесі, не екіншілік соңғы нүктесі болып бағаланды.

Агомелатин зейінділік пен есте сақтау қабілетіне теріс әсерін көрсетпейді, депрессияда жүрген пациенттерде агомелатин 25 мг дозада жылдам ұйқы фазалары саны мен ұзақтығын өзгертусіз баяу ұйқы фазаларының ұзақтығын арттырады. Агомелатинді 25 мг дозада қабылдау жүректің жиырылу жиілігінің төмендеуімен ұйқының барынша тезірек басталуына және ұйқы сапасының жақсаруына (емдеудің алғашқы аптасынан бастап) ықпал етеді; осы орайда күндізгі уақытта мәңгіру білінбейді.

Агомелатин қабылдау аясында сексуалдық дисфункция жиілігінің төмендеуі екпіні (қозуға және оргазмге әсері) білінеді.

Агомелатин қабылдау жүректің жиырылу жиілігіне және артериялық қысымға ықпалын тигізбейді, сексуалдық бұзылуларды тудырмайды, «тоқтату» синдромына (тіпті емдеуді күрт тоқтатқанда) және «дағдылану» синдромына түрткі болмайды.

Тәулігіне бір рет 25-50 мг дозада агомелатин тиімділігі 8-апталық клиникалық зерттеу барысында депрессияда жүрген 75 жасқа толмаған егде пациенттерде байқалды. 75 жастағы және одан асқан пациенттерде елеулі әсерінің бар екенін растайтын деректер жоқ.

Егде жастағы пациенттерде агомелатин жағымдылығы жас адамдардағы осындаймен салыстырмалы.

Үлкен депрессиялық бұзылысы және пароксетин (СКҚСТ) немесе венлафаксин (СНКҚСТ) қабылдаудан болатын жеткіліксіз емдік әсері бар пациенттердің қатысуымен 3-апталық бақыланатын зерттеу жүргізу барысында аталған антидепрессанттармен емнен агомелатинмен емдеуге ауысқанда тоқтату синдромы байқалды. Тоқтату синдромы бұрын тағайындалған СКҚСТ/СНКҚСТ-мен емдеуді бір сәттік тоқтатудан кейін де, оларды біртіндеп тоқтату кезінде де пайда болды, бұл емдеудің бастапқы сатысында агомелатиннің төмен тиімділігінің көрінісі болып қате қабылдануы мүмкін.

СКҚСТ/СНКҚСТ тоқтатудан кейін бір аптадан соң тоқтату синдромымен байланысты, ең болмаса, бір симптом байқалған пациенттер саны, дозалар тез төмендетілген топқа (СКҚСТ/СНКҚСТ дозасын 1 апта ішінде біртіндеп төмендету) және, тиісінше, пациенттердің 56,1%, 62,6% және 79,8%-да бір сәттік тоқтату кезіндегіге қарағанда, дозалар ұзақ төмендетілген топта (СКҚСТ/СНКҚСТ дозасын 2 апта ішінде біртіндеп төмендету) төмен болды.

#### *Ересектердегі жайылған үрейлену бұзылыстары:*

ЖҮБ кезінде агомелатиннің тиімділігі мен қауіпсіздігі (тәулігіне 25 және 25-50 мг) агомелатинмен емделген 1100-ден астам ЖҮБ бар пациенттерін қамтитын клиникалық зерттеу бағдарламасында зерделенді. Агомелатин (тәулігіне бір рет 25 және 25-50 мг) ересек пациенттерде 3 қысқа мерзімді (12 апталық емдеу) рандомизацияланған, жасырын салыстырмалы, плацебо бақыланатын зерттеулердің 3-де үрейленуді (НАМ-А) бағалау үшін Гамильтон шкаласы бойынша жалпы баллды жақсартуда статистикалық маңызды плацебо артықшылығын көрсетті.

Плацебомен салыстырғанда агомелатинді қолданғанда жауап беру және ремиссия жиілігі де жоғары болды.

Тиімділік барлық плацебо-бақыланатын зерттеулерде анағұрлым айқын үрейленуі бар (НАМ-А  $\geq$  25 шкаласы бойынша бастапқы бағасы) пациенттерде де байқалды.

Жалпы функционалдық жағдайға қатысты плацебомен салыстырғанда артықшылық 3 қысқа мерзімді зерттеудің 2-де Шихан (SDS) еңбекке қабілетсіздік шкаласын қолдану арқылы көрсетілді.

Агомелатиннің тиімділігі негізгі соңғы нүкте ретінде НАМ-А шкаласы бойынша бағалауды пайдалана отырып, ауыр жайылған үрейлену бұзылыстары бар пациенттерде

(0-аптадағы НАМ-А  $\geq 25$  шкаласы бойынша бағалау) 1 зерттеуде тікелей эсциталопраммен салыстырылды. Бұл зерттеуде агомелатин НАМ-А шкаласы бойынша жалпы баллды жақсарту тұрғысынан эсциталопрамға ұқсас тиімділікті бағалау нәтижелерін көрсетті.

ЖҮБ тиімділігін сақтау қайталануын болдырмау зерттеуінде көрсетілген. 4 аптадан кейін 50 мг-ға дейін (тәулігіне бір рет) жоғарылауы мүмкін тәулігіне бір рет 25 мг дозадағы агомелатинмен 16 апталық қысқа мерзімді ашық емдеуге жауап берген пациенттер келесі 6 айда (26 апта) терапия үшін 25-50 мг агомелатин тобына немесе плацебоға рандомизацияланды. Агомелатин тәулігіне бір рет 25-50 мг плацебомен ( $p = 0,046$ ) салыстырғанда қайталану басталғанға дейінгі уақытпен өлшенген үрейлену қайталануын болдырмайтын бастапқы соңғы нүктеде статистикалық маңызды артықшылықты көрсетті. 6 айлық жасырын салыстырмалы бақылау кезеңінде қайталану жиілігі агомелатин және плацебо топтарында сәйкесінше 20% және 31% құрады.

Бұл зерттеуде 42 аптаға дейін зерттеуді аяқтаған және плацебо немесе агомелатин тобына қайта рандомизацияланған пациенттерде тоқтату синдромының белгілерін (DESS) анықтайтын сауалнама арқылы тоқтату синдромы бағаланды. Бұл популяцияда агомелатинмен емдеуді күрт тоқтатқаннан кейін тоқтату синдромының дамымағандығы расталды.

Егде жастағы ЖҮБ бар пациенттеріндегі тиімділік жеке зерттеуде бағаланбаған, жүргізілген зерттеулердің деректері өте шектеулі, сондықтан агомелатинді 65 жастан асқан ЖҮБ бар пациенттерде қолдануға болмайды.

### *Жалпы қасиеттері*

Агомелатин дені сау еріктілердегі күндізгі белсенділік пен есте сақтау қабілетіне әсер етпейді. Депрессиямен ауыратын пациенттерде 25 мг агомелатинмен емдеу жылдам ұйқы (REM) фазаларының саны мен ұзақтығын өзгертпестен баяу ұйқы фазасының ұзақтығын арттырады. Агомелатинді 25 мг дозада қолдану сондай-ақ ұйқының тез басталуына және жүрек жиырылу жиілігінің ең аз кезеңіне ықпал етеді. Емдеудің бірінші аптасынан бастап ұйықтап кету және ұйқының сапасы айтарлықтай жақсарды, бұл пациенттердің бағалауы бойынша күндізгі қозғалыс тежелуіне әсер етпеді.

Дені сау еріктілерде агомелатинді қолданғанда пароксетинмен салыстырғанда сексуалдық функция сақталды. Сексуалдық дисфункцияны арнайы салыстырмалы зерттеуде жыныстық қозу немесе сексуалдық құбылыстар (SEAFX) шкаласы бойынша оргазм критерийлері бойынша агомелатинмен емделген ремиссия фазасындағы депрессиямен ауыратын пациенттерде венлафаксинді қолданғанға қарағанда сексуалдық дисфункцияның аз көріністеріне сандық тенденция (статистикалық шамалы) байқалғаны көрсетілген. Сексуалдық функцияны бағалаудың Аризона шкаласын (ASEX) қолдана отырып, зерттеу нәтижелерін біріктірілген талдау агомелатинді қолдану сексуалдық дисфункциямен бірге жүрмейтінін көрсетті.

Клиникалық зерттеулерде агомелатин жүрек жиырылу жиілігіне және артериялық қысымның деңгейіне әсер етпеді.

49 сұрақтан тұратын арнайы визуалды аналогтық шкаланы немесе тәуелділікті зерттеу орталығының (ARCI) сауалнамасын қолдана отырып, дені сау еріктілер қатыстырылған зерттеулерде жүргізілген бағалауларға сәйкес, агомелатинді шамадан тыс пайдалану мүмкіндігі жоқ.

### Балалар мен жасөспірімдер

Балалар мен жасөспірімдерде агомелатинді қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы шектеулі деректер ғана бар (4.2-бөлімді қараңыз.).

## 5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

### Сіңірілуі

Ішке қабылдаудан кейін агомелатин тез ( $\geq 80\%$ ) сіңеді. Плазмадағы концентрациясы жоғары шегіне ішке қабылдаудан кейін 1-2 сағат өткен соң жетеді. Абсолютті биожетімділігі емдік дозасын қабылдаудан кейін төмен ( $< 5\%$ ); жекешеаралық өзгергіштігі едәуір. Әйелдердегі биожетімділігі ерлердегіден жоғары. Биожетімділігі пероральді контрацептивтерді қабылдау аясында артады және шылым шегу тұсында төмендейді.

Емдік дозаларын тағайындағанда препараттың ең жоғары концентрациясы дозасына пропорционал артты. Жоғарырақ дозаларын қабылдағанда бауыр арқылы алғаш өтуінің аса айқын әсері білінді. Ас ішу (май мөлшері әрі әдеттегідей, әрі мол) биожетімділігін де, сіңу дәрежесіне де ықпал етпеді. Май мөлшері жоғары ас ішу аясында көрсеткіштерінің жекешеаралық өзгергіштігі артты.

### Таралуы

Тепе-тең фазасында таралу көлемі шамамен 35 л құрады.

Плазма ақуыздарымен байланысуы – препарат концентрациясына, жасына немесе бүйрек жеткіліксіздігінің болуына байланыссыз 95%. Бауыр жеткіліксіздігінде препараттың бос фракциясының екі есе ұлғаюы білінді.

### Биотрансформациясы

Ішке қабылдаудан кейін агомелатин, негізінен, CYP1A2 және CYP2C9 изоферменттерінің есебінен тез тотығуға ұшырайды. CYP2C19 изоферменті агомелатин метаболизміне де қатысады, алайда, оның рөлінің маңызы аз.

Гидроксилденген және деметилденген агомелатиннің негізгі метаболиттері белсенді емес, жылдам байланысады және бүйрекпен шығарылады.

### Элиминациясы

Шығарылуы жылдам жүреді. Плазмадан жартылай шығарылу кезеңі 1-ден 2 сағатқа дейін созылады. Метаболизмдік клиренс 1100 мл/минутқа жуық. Шығарылуы метаболиттер түрінде, негізінен, бүйрекпен жүреді (80%). Несепте өзгермеген препарат мөлшері мардымсыз. Препарат қайта тағайындалғанда кинетикасы өзгермейді.

### Пациенттердің ерекше топтары

#### *Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Бүйрек жеткіліксіздігі ауыр пациенттерде фармакокинетикалық параметрлердің елеулі өзгерісі білінбеді. Алайда, бүйрек жеткіліксіздігі орташа және ауыр дәрежедегі пациенттердегі үлкен депрессиялық көріністерде Вальдоксан препаратын қолдану тәжірибесі шектеулі. Осындай пациенттеге Вальдоксан препаратын тағайындағанда сақ болу керек.

#### *Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Бауыр циррозы аясында бауырдың созылмалы жеткіліксіздігінің айқындылығы әлсіз (Чайлд-Пью жіктеуі бойынша А класы) және орташа (Чайлд-Пью жіктеуі бойынша В класы) пациенттерге агомелатин 25 мг дозада тағайындалғанда оның плазмадағы концентрациясының, жынысы, жасы және шылым шегуге қатынасы бойынша салыстырмалы, бірақ бауыр жеткіліксіздігінсіз еріктілермен салыстырғанда, тиісінше, 70 және 140 есе артуы білінді.

#### *Егде жастағы пациенттер*

65 жастан бастап және одан асқан егде пациенттерге агомелатин 25 мг дозада тағайындалғанда, 75 жасқа толмаған пациенттермен салыстырғанда, 75 жастағы және одан асқан егде пациенттерде орташа AUC және орташа ең жоғары концентрациясы, тиісінше, 4 есе және 13 есе жоғары болды. Қандай да бір қорытындылар жасау үшін 50 мг қабылдаған пациенттердің жалпы саны тым төмен болды. Жас шамасына қарай дозасын түзету қажет емес.

#### *Балалық жастағы пациенттер*

Агомелатинді 5, 10 немесе 25 мг дозада қабылдаған депрессиялық немесе үрейлену бұзылыстары бар бала жасындағы пациенттерде агомелатиннің фармакокинетикалық параметрлері балалар (7 жастан бастап және 12 жастан кіші) мен жасөспірімдерді (12 жастан бастап және 18 жастан кіші) қоса алғанда, популяциялық модельдеу талдауы арқылы бағаланды. Балалар мен жасөспірімдердегі агомелатиннің фармакокинетикасы ересек пациенттердегі осындаймен салыстырымды.

#### *Нәсілдік тегі*

Фармакокинетикалық параметрлерінің нәсілдік өзгешеліктері туралы деректер жоқ.

### **5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері**

Тышқандарға, егеуқұйрықтарға және маймылдарға жүргізілген зерттеулерде бір рет және қайталап енгізу кезінде седативті әсері байқалды.

Кеміргіштерде 125 мг/кг/күн және одан жоғары дозаларда CYP2B айқын индукциялануы, сондай-ақ CYP1A және CYP3A бірқалыпты индукциялануы болды, ал 375 мг/кг/күн дозасында маймылдарда CYP2B және CYP3A индукциялануы әлсіз болды. Кеміргіштер мен маймылдардағы уыттылық зерттеулерінің барысында қайталап енгізу кезінде гепатоуыттылығы білінбеді.

Агомелатин егеуқұйрықтарда плацента арқылы және эмбрионға өтеді.

Егеуқұйрықтар мен үй қояндарында тұқым өрбіту қабілетіне уыттылық зерттеулерінде агомелатин фертильділікке, ұрықтың дамуына, пре- және постнатальді дамуға ықпалын тигізбеді.

*In vitro* және *in vivo* гендік уыттылық зерттеулерінің барысында агомелатиннің мутагенді немесе кластогенді қауатының болмауы көрсетілді.

Канцерогенділік уыттылық зерттеулерінің барысында агомелатин емдік дозасынан, кем дегенде, 110 есе асып кететін дозаларында егеуқұйрықтар мен тышқандарда бауыр ісіктері жағдайларының жиілеуіне әкелді. Бауыр ісіктері, бәрінен ықтималды, кеміргіштерге ферменттердің индукциялануымен байланысты болды. Егеуқұйрықтарда кеуденің қатерсіз фиброаденомаларының туындау жиілігі жоғары экспозицияларында (емдік дозасынан 60 есе асып кететін) артты, бірақ бақылау тобында байқалатын шегінде қалды.

Фармакологиялық қауіпсіздік зерттеулерінде агомелатиннің hERG (human Ether à-go-go Related Gene) арналары арқылы өтетін ағынға немесе Пуркинью жасушаларының әсер ету қуатына әсері анықталмады. Тышқандар мен егеуқұйрықтарда агомелатин 128 мг/кг дейінгі дозаларда құрсақ ішіне енгізілгенде проконвульсиялық қасиеттерін көрсетпеді.

Агомелатиннің жас жануарлардың мінез-құлық сипаттамаларына, көру функциясына және тұқым өрбіту функциясына әсері байқалмады. Фармакологиялық қасиеттерімен байланысты жеңіл дозаға тәуелді дене салмағының төмендеуі, сондай-ақ тұқым өрбіту потенциалының қандай да бір төмендеуінсіз еркектерінің жыныс жолы ағзаларына мардымсыз ықпалы байқалды.

## **6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СИПАТТАМАЛАРЫ**

## **6.1 Қосымша заттар тізбесі**

*Таблетканың ядросы:*

- Лактоза моногидраты
- Магний стеараты
- Жүгері крахмалы
- Повидон (К30)
- Сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы
- Натрий карбоксиметилкрахмалы (А типі)
- Стеарин қышқылы

*Үлбірлі қабық:*

- Глицерол
- Гипромеллоза
- Темірдің сары тотығы бояғышы (Е 172)
- Макрогол 6000
- Магний стеараты
- Титанның қостотығы (Е 171)

## **6.2 Үйлесімсіздік**

Қатысты емес.

## **6.3 Жарамдылық мерзімі (сақтау мерзімі)**

3 жыл.

## **6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары**

30 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

## **6.5 Бастапқы қаптаманың сипаты және ішіндегісі**

14 таблеткадан пішінді ұяшықты қаптамада (ПВХ/Ал). 2 пішінді ұяшықты қаптамадан қосымша парақпен бірге алғашқы ашылуы бақыланатын (қажет болса) картон қорапшаға салады.

Стационарлар үшін қаптама: 14 таблеткадан пішінді ұяшықты қаптамада (ПВХ/Ал). 7 пішінді ұяшықты қаптамадан қосымша парақпен бірге алғашқы ашылуы бақыланатын (қажет болса) картон қорапшаға салады.

## **6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары**

Бүкіл қалған дәрілік препаратты және қалдықтарын белгіленген ұлттық заңнама талаптарына сәйкес жою керек.

## **7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ**

Франция, «Лаборатории Сервье» / France, Les Laboratoires Servier  
92284 Сюрен Седекс, Карно көш., 50 / 50 rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex

### **7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ**

Тұтынушылар шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

Ресей Федерациясы  
«Сервье» АҚ

Қазақстан Республикасы  
«Сервье Қазақстан» ЖШС

Мекенжай: 125196, Мәскеу қ., Лесная  
көш.,  
7 үй, 7/8/9 қабат  
Тел.: +7 (495) 937 07 00  
Факс: +7 (495) 937 07 01  
Эл. пошта: servier.russia@servier.com

Мекенжай: 050020, Алматы қ., Достық  
данғ. 310Г  
Тел.: +7 (727) 386 76 62  
Эл. пошта: kazadinfo@servier.com

#### **8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ**

Ресей Федерациясы: ЛП-№(000528)-(РГ-RU)

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

Бірінші тіркеу күні:

Ресей Федерациясы: 25.01.2022

#### **10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН**

Вальдоксан дәрілік препаратының жалпы сипаттамасын «Интернет» ақпараттық-коммуникациялық желісіндегі Еуразиялық экономикалық одақтың ақпараттық порталынан қарауға болады.

*Дата утверждения 20.01.2026*