

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ВАЛЬДОКСАН®

Регистрационный номер: ЛСР-000540/08

Торговое наименование препарата: Вальдоксан®

Международное непатентованное или группировочное наименование: Агомелатин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав: одна таблетка содержит *активное вещество* агомелатин 25 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, магния стеарат, крахмал кукурузный, Повидон-К30, 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).

Описание

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

Фармакотерапевтическая группа: Антидепрессант.

Код АТХ: N06AX22

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Агомелатин - агонист мелатонинергических рецепторов МТ₁ и МТ₂ и антагонист серотониновых 5-НТ_{2С}-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, допаминергическим и бензодиазепиновым рецепторам.

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

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 ≥ 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 исследований (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, 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 приёма агомелатина отмечена тенденция к снижению частоты сексуальной дисфункции (влияние на возбуждение и оргазм).

Приём 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.

Фармакокинетика

Всасывание и биодоступность

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 гидроксированного и деметилированного агомелатина неактивны, быстро связываются и выводятся почками.

Выведение

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.

Почечная недостаточность

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.

Печеночная недостаточность

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 AUC 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.

Расовая принадлежность

Отсутствуют данные о расовых различиях фармакокинетических параметров.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение большого депрессивного расстройства у взрослых.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к агомелатину и/или любому из вспомогательных веществ препарата (см. раздел «Состав»).
- Печеночная недостаточность (например, цирроз или заболевание печени в активной фазе) или повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).
- Одновременное применение мощных ингибиторов изофермента CYP1A2 (таких как флувоксамин, ципрофлоксацин) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»).
- Детский возраст до 18 лет (из-за отсутствия достаточного опыта клинического применения). У детей и подростков на фоне приёма других антидепрессантов суицидальное поведение (попытки суицида и суицидальные мысли) и враждебность (преимущественно агрессивность, конфликтное поведение, раздражение) отмечались чаще по сравнению с группой плацебо.

Не следует применять препарат у пациентов с непереносимостью лактозы: лактазной недостаточностью, галактоземией и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ

Пациенты с умеренной и выраженной почечной недостаточностью при лечении больших депрессивных эпизодов, при одновременном назначении агомелатина с умеренными ингибиторами изофермента CYP1A2 (такими как пропранолол, эноксацин), пациенты с маниакальными или гипоманиакальными эпизодами в анамнезе, пациенты, в анамнезе которых имелись события, связанные с суицидом, а также пациенты, имевшие суицидальные намерения до начала терапии.

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам, злоупотребляющим алкоголем или принимающим препараты, способные вызвать нарушение функции печени.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

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 и плода, родовую деятельность и постнатальное развитие.

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

Кормление грудью

Неизвестно, проникает ли агомелатин в грудное молоко у женщин в период лактации.

В экспериментах на животных было показано, что агомелатин и его метаболиты проникают в грудное молоко. 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.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

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 Вальдоксан® принимается в обычной дозе (не следует принимать пропущенную дозу).

Для улучшения контроля пациентом приема препарата, на блистере, содержащем таблетки, отпечатан календарь.

Рекомендуемая суточная доза – 25 мг (1 таблетка) однократно перед сном. При отсутствии клинической динамики после двухнедельного лечения доза может быть увеличена до 50 мг (2 таблетки по 25 мг) однократно перед сном.

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

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

Продолжительность лечения

Лекарственная терапия депрессии 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 данных препаратов.

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

Прекращение лечения

В случае прекращения лечения нет необходимости в постепенном снижении дозы.

Пациенты пожилого возраста

Эффективность и безопасность агомелатина (в дозе 25-50 мг в сутки) подтверждена у пациентов с депрессией пожилого возраста моложе 75 лет. У пациентов в возрасте 75 лет и старше нет подтвержденных данных о наличии существенного эффекта. В связи с этим, Вальдоксан® не следует назначать пациентам данной возрастной группы (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»). Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью значимого изменения фармакокинетических параметров не отмечалось. Опыт применения препарата Вальдоксан® при больших депрессивных эпизодах у пациентов со средней и тяжелой степенью почечной недостаточности ограничен. При назначении препарата Вальдоксан® таким пациентам, следует соблюдать осторожность (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Вальдоксан® противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания» и «Фармакокинетика»).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В клинических исследованиях Вальдоксан® получали более 8000 пациентов с депрессией.

Побочные действия чаще всего были незначительно или умеренно выражены и наблюдались в первые две недели лечения. Наиболее часто отмечались головная боль, тошнота и головокружение. Отмеченные побочные действия, как правило, были преходящими и, в основном, не требовали прекращения лечения.

Ниже приведены данные о побочных эффектах, наблюдавшихся в ходе плацебо-контролируемых и сравнительных клинических исследований.

Частота побочных эффектов агомелатина приведена 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 ($< 1/10000$), неуточненной частоты.

Со стороны центральной нервной системы

Очень часто: головная боль

Часто: головокружение, сонливость, бессонница.

Нечасто: мигрень, парестезии, синдром «беспокойных ног»*.

Редко: акатизия*.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

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 1,2 % пациентов на фоне приёма агомелатина в дозе 25 мг в день и у 2,6 % пациентов при приеме агомелатина в дозе 50 мг в день, по сравнению с 0,5 % на фоне плацебо в клинических исследованиях).

Нечасто: повышение активности γ -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*.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки

Нечасто: потливость, экзема, кожный зуд*, крапивница*.

Редко: эритематозная сыпь, отек лица и отек Квинке*.

Со стороны органа слуха

Нечасто: шум в ушах*.

Со стороны органа зрения

Нечасто: нечеткое зрение.

Со стороны костно-мышечной системы

Часто: боль в спине.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко: задержка мочи*.

Общие расстройства

Часто: утомляемость.

Психические расстройства

Часто: тревога, необычные сновидения*.

Нечасто: суицидальные мысли или суицидальное поведение (см. раздел «Особые указания»), агитация 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 «Особые указания»)), спутанность сознания*.

Редко: Галлюцинации*.

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.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данные о передозировке агомелатина ограничены.

Симптомы: сонливость, боль в эпигастрии, беспокойство, слабость, тревога, агитация, напряжение, головокружение, цианоз, недомогание.

При приёме пациентом агомелатина в дозе 2450 мг состояние нормализовалось самостоятельно, без нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы или изменения лабораторных показателей.

Лечение

Специфические антидоты для агомелатина не известны. Симптоматическое лечение и мониторинг в специализированных отделениях с последующим наблюдением.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Потенциально возможное влияние других лекарственных средств

Агомелатин на 90 % метаболизируется в печени с участием цитохрома P450 1A2 (CYP1A2) и на 10 % – с помощью CYP2C9/19. Поэтому любые препараты, метаболизм которых зависит от этих изоферментов, могут увеличивать или снижать 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 одновременное применение агомелатина и сильных ингибиторов изофермента CYP1A2 (таких как флувоксамин, ципрофлоксацин) противопоказано. Одновременное назначение агомелатина и эстрогенов, которые являются умеренными ингибиторами изофермента CYP1A2, приводит к увеличению концентрации агомелатина в несколько раз. Хотя комбинированное применение агомелатина и эстрогенов не сопровождалось ухудшением профиля безопасности проводимой терапии, следует соблюдать осторожность при одновременном назначении агомелатина с другими умеренными ингибиторами изофермента CYP1A2 (такими как пропранолол, эноксацин) до накопления достаточного клинического опыта (см. раздел «Особые указания»).

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

Показано, что курение, индуцируя изофермент CYP1A2, понижает биодоступность агомелатина, особенно у пациентов, злоупотребляющих курением (≥ 15 сигарет/день) (см. раздел «Фармакокинетика»).

Потенциально возможное влияние агомелатина на другие лекарственные средства

In vivo агомелатин не индуцирует изоферменты цитохрома P450. Агомелатин не ингибирует изофермент CYP1A2 *in vivo* и другие изоферменты цитохрома P450 *in vitro*. Поэтому агомелатин не влияет на концентрацию лекарственных средств, метаболизм которых связан с этими изоферментами.

Препараты, в значительной степени связывающиеся с белками плазмы

Агомелатин не изменял свободную концентрацию препаратов, которые в значительной степени связываются с белками плазмы и, в свою очередь, они не влияли на концентрацию агомелатина.

Другие лекарственные средства

Не выявлено фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия агомелатина и препаратов, часто применяемых в целевой популяции пациентов: бензодиазепинов, препаратов лития, пароксетина, флуконазола и теофиллина.

Алкоголь

Не рекомендуется применение агомелатина совместно с алкоголем.

Электросудорожная терапия (ЭСТ)

Отсутствуют данные о применении агомелатина одновременно с ЭСТ. Поскольку в опытах на животных агомелатин не способствовал возникновению судорог, нежелательные последствия совместного использования агомелатина и ЭСТ представляются маловероятными.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Мониторинг показателей функции печени:

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), повышение уровня печеночных ферментов более чем в 10 раз относительно верхней границы нормы, гепатит и желтуху у пациентов, принимавших Вальдоксан[®], в пострегистрационный период (см. раздел «Побочное действие»). Большинство этих нарушений возникало в первые месяцы лечения. Характер поражения печени представляется главным образом гепатоцеллюлярным. Как правило, после прекращения терапии уровни трансаминаз возвращались к нормальным значениям.

Следует проявлять осторожность перед началом лечения и вести тщательное наблюдение в процессе лечения для всех пациентов, особенно имеющих факторы риска развития заболеваний печени или получающих сопутствующую терапию препаратами, которые могут вызвать 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/неалкогольный жировой гепатоз, диабет,
- алкоголизм и/или злоупотребление алкоголем;
- и прием препаратов, способных вызвать нарушение функции 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 «Противопоказания»). 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*

- 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*

Лечение препаратом Вальдоксан® следует немедленно прекратить в случае:

- появления симптомов и признаков возможного нарушения функции 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.

Пациенты пожилого возраста

Эффективность применения препарата у пожилых пациентов (в возрасте 75 лет и старше) не установлена. В связи с этим, Вальдоксан® не следует назначать пациентам этой возрастной группы (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакологические свойства»).

Пациенты пожилого возраста с деменцией

Не следует назначать Вальдоксан® для лечения больших депрессивных эпизодов 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 не отмечалось. Однако опыт применения препарата Вальдоксан® при больших депрессивных эпизодах у пациентов со средней и тяжелой степенью почечной недостаточности ограничен. При назначении препарата Вальдоксан® таким пациентам следует соблюдать осторожность.

Биполярные расстройства/мания/гипомания

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Вальдоксан® у пациентов с биполярными расстройствами, маниакальными или гипоманиакальными эпизодами в анамнезе. При появлении симптомов мании следует прекратить прием препарата (см. раздел «Побочные действия»).

Суицид/суицидальное поведение

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.

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 медицинским наблюдением.

Результаты мета-анализа клинических исследований антидепрессантов у 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 медицинским наблюдением, особенно в начале терапии и при изменении дозы препарата. Пациенты (и лица, осуществляющие уход за ними) должны быть информированы о необходимости немедленного обращения к врачу при ухудшении состояния, суицидальном и необычном поведении, а также при появлении суицидальных мыслей.

Совместное применение с ингибиторами изофермента CYP1A2

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении агомелатина с умеренными ингибиторами изофермента CYP1A2 (такими как пропранолол, эноксацин) из-за возможности повышения концентрации агомелатина (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»).

Пациенты с непереносимостью лактозы

Не следует применять препарат у пациентов с непереносимостью лактозы: лактазной недостаточностью, галактоземией и глюкозо-галактозной мальабсорбцией (см. раздел «Противопоказания»).

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ

Исследований по изучению влияния препарата Вальдоксан® на способность управлять автомобилем и другими механизмами не проводилось. Следует помнить о том, что головокружение и сонливость – частые побочные эффекты агомелатина.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг.

При производстве (все стадии) на «Лаборатории Сервье Индастри», Франция

По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал).

По 1, 2, 7 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия (при необходимости).

Упаковка для стационаров:

По 10 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 10 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия (при необходимости).

При производстве на «Лаборатории Сервье Индастри», Франция и расфасовке (упаковке) на ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия

По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1 или 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия (при необходимости).

По 10 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 10 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия (при необходимости).

Упаковка для стационаров:

По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 7 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия (при необходимости).

При производстве (все стадии) на ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия

По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 7 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия (при необходимости).

Упаковка для стационаров:

По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 7 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия (при необходимости).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступных для детей местах.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

НЕ ПРИМЕНЯТЬ ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ СРОКА ГОДНОСТИ, УКАЗАННОГО НА УПАКОВКЕ.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту врача.

При производстве (все стадии) на «Лаборатории Сервье Индастри», Франция

Регистрационное удостоверение выдано компании «Лаборатории Сервье», Франция

Произведено: «Лаборатории Сервье Индастри», Франция

905, шоссе Саран, 45520 Жиди, Франция

905, route de Saran, 45520 Gidy, France

По всем вопросам обращаться в Представительство АО «Лаборатории Сервье»:

125196, г. Москва, ул. Лесная, дом 7

Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

На инструкциях, вложенных в пачку, указывается латиницей логотип «Лаборатории Сервье».

При производстве на «Лаборатории Сервье Индастри», Франция и расфасовке/упаковке на ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия

Регистрационное удостоверение выдано компании «Лаборатории Сервье», Франция

Произведено: «Лаборатории Сервье Индастри», Франция

905, шоссе Саран, 45520 Жиди, Франция

905, route de Saran, 45520 Gidy, France

Расфасовано и упаковано: ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия

108828, г. Москва, поселение Краснопахорское, квартал 158, владение 2, стр.1.

Тел.: (495) 225-8010; факс: (495)225-8011

По всем вопросам обращаться в Представительство АО «Лаборатории Сервье»:

125196, г. Москва, ул. Лесная, дом 7

Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

На инструкциях, вложенных в пачку, указывается латиницей логотип «Лаборатории Сервье».

При производстве ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия

Регистрационное удостоверение выдано компании «Лаборатории Сервье», Франция

Произведено:

ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия

108828, г. Москва, поселение Краснопахорское, квартал 158, владение 2, стр.1.

Тел.: (495) 225-8010; факс: (495)225-8011

По всем вопросам обращаться в Представительство АО «Лаборатории Сервье»:

125196, г. Москва, ул. Лесная, дом 7

Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

На инструкциях, вложенных в пачку, указывается латиницей логотип «Лаборатории Сервье».