ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Вальдоксан, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: агомелатин.
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 25 мг агомелатина.
Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (в виде моногидрата) (см. раздел 4.4).
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
Лица 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
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

- Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 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.).

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
Лица 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.).

Лица 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 клинический 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.

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.

Вспомогательные вещества
Содержание лактозы
Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Содержание натрия
Препарат Вальдоксан содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в таблетке, то есть, по сути, «не содержит натрия».

Дети
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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Потенциальные взаимодействия, влияющие на агомелатин

Агомелатин метаболизируется главным образом с участием цитохрома Р450 1А2 (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 (≥ 15 сигарет/день) (см. раздел 5.2.).

Потенциально возможное влияние агомелатина на другие лекарственные средства
In vivo агомелатин не индуцирует изоферменты цитохрома Р450. Агомелатин не ингибирует ни изофермент CYP1A2 *in vivo*, ни другие изоферменты цитохрома Р450 *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 теофиллин.

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 возникновение судорог (см. раздел 5.3.). Поэтому нежелательные последствия ЭСТ, выполненной на фоне приема агомелатина, представляются маловероятными.

Дети
Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

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 (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). 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*
Нарушения 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 1,3 % 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 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*
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, костной 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
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)
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Тел.: +7 (800) 550 99 03
Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@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
Адрес: 010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Тел.: +7 (7172) 235 135
Эл. почта: 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 MT_1 и MT_2 и антагонист серотониновых 5-HT2C-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 ≥ 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 (HAM-A) 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 ≥ 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 ≥ 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
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 (≥ 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 гидроксилированного 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

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.

Лица 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.

Дети

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.

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 упаковки

По 14 таблеток в ячейковую контурную упаковку (ПВХ/Ал). По 2 ячейковых контурных упаковки 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 утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств-членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

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

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
Эл. почта: servier.russia@servier.com

Республика Казахстан
ТОО «Сервье Казахстан»
Адрес: Республика Казахстан, 050020, г. Алматы, пр. Достык 310Г
Тел.: +7 (727) 386 76 62
Эл. почта: kazadinfo@servier.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

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

В Республике Казахстан: ЛП-№000528-ГП-KZ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Вальдоксан доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза: https://pharma.eaeunion.org/pharma/registers/26/ru/register.