

**ВАЛЬДОКСАН (АГОМЕЛАТИН) таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг**  
**ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ:**  
**РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ**

**Рекомендации в отношении:**

- **Контроля показателей функции печени**
- **Взаимодействия с сильными ингибиторами изофермента CYP1A2**

Просьба ознакомиться с информацией, представленной в общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП).

**1. Агомелатин и риск гепатотоксичности**

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. 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. По всей видимости, пациенты с факторами риска поражения печени являются более уязвимыми.

**Рекомендации в отношении контроля показателей функции печени**

**Не назначайте агомелатин:**

- при нарушении функции печени (например, цирроз или заболевание печени в активной фазе)
- при повышении уровня трансаминаз более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы

**Перед началом терапии**

**Тщательно оцените факторы риска развития нарушений функции печени, такие как:**

- ожирение/избыточная масса тела/неалкогольная жировая болезнь печени
- сахарный диабет
- алкоголизм и/или злоупотребление алкоголем
- **сопутствующая** терапия лекарственными препаратами, способными вызывать поражение печени

**Проведите исходную оценку функции печени у каждого пациента перед началом терапии:**

- не рекомендуйте начинать прием препарата, если исходный уровень АЛТ и/или АСТ более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы

- соблюдайте осторожность у пациентов с исходно повышенным уровнем АЛТ и/или АСТ (выше верхней границы нормы, но не более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы)

**Регулярно проводите исследование уровня трансаминаз (АЛТ и АСТ) у всех пациентов.**

**Проинформируйте своих пациентов:**

- о контроле показателей функции печени
- о симптомах возможного поражения печени

**Пожалуйста, уточните у пациента – имеется ли у него/нее ПАМЯТКА, которую он/она должны прочитать и хранить в течение всего курса терапии. Вы можете найти Памятку на сайте компании Сервье [www.servier.ru](http://www.servier.ru).**

**Памятка поможет пациентам понимать рекомендации, как избежать побочных эффектов в отношении печени, и следовать плану проведения лабораторных тестов.**

### **В процессе лечения**

При увеличении дозы агомелатина до 50 мг в сутки контролируйте функцию печени с той же частотой, что и в начале терапии.

### **Прекращение терапии**

Терапию агомелатином следует немедленно прекратить в случае:

- появления симптомов или признаков возможного поражения печени (таких как темная моча, обесцвеченный стул, желтушный оттенок кожи/глаз, боль в правой верхней части живота, недавно появившаяся постоянная и необъяснимая утомляемость)
- повышения уровня трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы.

После отмены агомелатина следует регулярно проводить функциональные печеночные пробы до нормализации уровня трансаминаз.

**Краткая информация по рекомендациям мониторинга показателей функции печени в процессе терапии:**

<b>Результат</b>	<b>Необходимые действия</b>
Повышение АЛТ и/или АСТ менее чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы	Повторное исследование в течение 48 часов
Повышение АЛТ и/или АСТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы	Немедленно прекратить терапию, повторять анализы крови до нормализации показателей
Симптомы или признаки поражения печени <ul style="list-style-type: none"> <li>- темная моча</li> <li>- обесцвеченный стул</li> <li>- желтушный оттенок кожи/глаз</li> <li>- боль в правой верхней части живота</li> <li>- недавно появившаяся постоянная и необъяснимая утомляемость</li> </ul>	Немедленно прекратить терапию, повторять анализы крови до нормализации показателей

## **2. Взаимодействие с сильными ингибиторами изофермента CYP1A2**

Совместное применение агомелатина и сильных ингибиторов изофермента CYP1A2 (таких как флувоксамин, ципрофлоксацин) противопоказано.

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 агомелатина и сильных ингибиторов изофермента CYP1A2 (таких как флувоксамин, ципрофлоксацин) противопоказано.

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.

### ***В России***

**Для дополнительной информации, пожалуйста, обращайтесь**

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](mailto:servier.russia@servier.com)

### **Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения в Российской Федерации (Росздравнадзор):

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

<http://roszdravnadzor.gov.ru>

Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в АО «Сервье»:

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

Тел.: +7 (495) 937 07 00

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

Форма обратной связи на интернет-сайте [www.servier.ru](http://www.servier.ru)

## Мониторинг показателей функции печени (схема) при терапии Агомелатином

<input type="checkbox"/> <b>Агомелатин 25 мг</b>		<input type="checkbox"/> Если доза увеличена до 50мг, повторно начните мониторинг	
<input type="checkbox"/> Перед началом приема 25мг		<input type="checkbox"/> Начало приема 50мг	
	АЛТ ..... Ед/л		АЛТ ..... Ед/л
	АСТ ..... Ед/л		АСТ ..... Ед/л
<input type="checkbox"/> Неделя 3	АЛТ ..... Ед/л	<input type="checkbox"/> Неделя 3	АЛТ ..... Ед/л
	АСТ ..... Ед/л		АСТ ..... Ед/л
<input type="checkbox"/> Неделя 6	АЛТ ..... Ед/л	<input type="checkbox"/> Неделя 6	АЛТ ..... Ед/л
	АСТ ..... Ед/л		АСТ ..... Ед/л
<input type="checkbox"/> Неделя 12	АЛТ ..... Ед/л	<input type="checkbox"/> Неделя 12	АЛТ ..... Ед/л
	АСТ ..... Ед/л		АСТ ..... Ед/л
<input type="checkbox"/> Неделя 24	АЛТ ..... Ед/л	<input type="checkbox"/> Неделя 24	АЛТ ..... Ед/л
	АСТ ..... Ед/л		АСТ ..... Ед/л
Проводите исследование в любое время, если это клинически обосновано		Проводите исследование в любое время, если это клинически обосновано	

Имя пациента: \_\_\_\_\_

Дата начала терапии: \_\_\_\_\_



\* Такие как темная моча, обесцвеченный стул, желтизна кожи/глаз, боль в правой верхней части живота, недавно появившаяся постоянная и необъяснимая утомляемость

Май 2024