Вальдоксан



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Агомелатин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжево-желтого цвета, продолговатые, с изображением логотипа фирмы голубого цвета на одной стороне.

	1 таб.
агомелатин	25 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 61.84 мг, магния стеарат - 1.3 мг, крахмал кукурузный - 26 мг, повидон-К30 - 9.1 мг, кремния диоксид коллоидный - 0.26 мг, карбоксиметилкрахмал натрия - 3.9 мг, стеариновая кислота - 2.6 мг.

Состав пленочной оболочки: глицерол - 0.19665 мг, гипромеллоза - 3.26871 мг, краситель железа оксид желтый - 0.19509 мг, макрогол 6000 - 0.20872 мг, магния стеарат - 0.19665 мг, титана диоксид - 0.43418 мг.
Состав голубой краски: шеллак, пропиленгликоль, индигокармин лак алюминиевый.

14 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (7) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (10) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Нейротропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Антидепрессант, агонист мелатониновых MT_1- и MT_2-рецепторов и антагонист серотониновых 5-HT_{2c}-рецепторов.

Агомелатин активен 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. Показано, что агомелатин не влияет на захват моноаминов и не имеет сродства к α-, β-адренорецепторам, гистаминовым рецепторам, холинорецепторам, допаминовым и бензодиазепиновым рецепторам.

Агомелатин усиливает высвобождение допамина и норадреналина, в особенности в области префронтальной коры

мозга и не влияет на концентрацию внеклеточного серотонина. В экспериментальных исследованиях на животных со смоделированной десинхронизацией циркадных ритмов было показано, что агомелатин восстанавливает синхронизацию циркадных ритмов через стимуляцию 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 пациентов 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 мес) в дозе 25-50 мг 1 раз/сут. 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 6 из 7 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, 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 ЧСС 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 ЧСС и АД, не вызывает сексуальных нарушений, не вызывает синдрома отмены (даже при резком прекращении лечения) и синдрома привыкания.

Эффективность агомелатина в дозе 25-50 мг 1 раз/сут подтверждена у пациентов пожилого возраста (моложе 75 лет) с депрессией в ходе 8-недельного клинического исследования. У пациентов в возрасте 75 лет и старше нет подтвержденных данных о наличии существенного эффекта. Переносимость агомелатина у пациентов пожилого возраста сопоставима с таковой у молодых.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь агомелатин быстро и хорошо (≥80%) всасывается из ЖКТ. C_{max} в плазме достигается через 1-2 ч после приема. 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 препарата в терапевтических дозах C_{max} увеличивалась пропорционально дозе. При приеме в более высоких дозах 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

V_d в равновесном состоянии 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.

Метаболизм

После приема внутрь агомелатин подвергается быстрому окислению, в основном за счет 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.

Выведение

$T_{1/2}$ из плазмы составляет от 1 до 2 ч. Выведение происходит быстро. Метаболический клиренс составляет порядка 1100 мл/мин. Выведение происходит в основном почками (80%) в виде метаболитов. Количество неизмененного препарата в моче незначительно. При неоднократном назначении препарата кинетика не меняется.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени 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.

При назначении агомелатина в дозе 25 мг пациентам со слабо выраженной (класс А по шкале Чайлд-Пью) и умеренной (класс В по шкале 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.

При назначении агомелатина в дозе 25 мг пациентам пожилого возраста (65 лет и старше) было отмечено, что средняя AUC и средняя C_{max} 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 препарат в дозе 50 мг, было слишком низким, чтобы делать какие-либо выводы. Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется.

Отсутствуют данные о расовых различиях фармакокинетических параметров.

Показания к применению:

— лечение большого депрессивного расстройства у взрослых.

Относится к болезням:

- Депрессия

Противопоказания:

— печеночная недостаточность (например, цирроз или заболевание печени в активной фазе) или повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза относительно ВГН;

— одновременное применение сильных ингибиторов изофермента CYP1A2 (таких как флувоксамин, ципрофлоксацин);

— детский возраст до 18 лет (из-за отсутствия достаточного опыта клинического применения). У детей и подростков на фоне приема других антидепрессантов суицидальное поведение (попытки суицида и суицидальные мысли) и враждебность (преимущественно агрессивность, конфликтное поведение, раздражение) отмечались чаще по сравнению с группой плацебо;

— непереносимость лактозы (лактазная недостаточность, галактоземия и синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы);

— повышенная чувствительность к агомелатину и/или любому из вспомогательных веществ препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при больших депрессивных эпизодах у пациентов с умеренной и выраженной почечной недостаточностью; при одновременном назначении агомелатина с умеренными ингибиторами изофермента CYP1A2 (такими как пропранолол, грепафлоксацин, эноксацин); пациентам с маниакальными или гипоманиакальными эпизодами в анамнезе, пациентам, в анамнезе которых имелись события, связанные с суицидом, а также пациентам, имевшим суицидальные намерения до начала терапии.

Следует соблюдать *осторожность* при назначении препарата пациентам, употребляющим алкоголь в значительных количествах или принимающим препараты, способные вызвать нарушение функции печени.

Способ применения и дозы:

Препарат назначают внутрь. Вальдоксан можно принимать независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая.

Рекомендуемая доза - 25 мг (1 таб.) 1 раз/сут вечером. При отсутствии клинической динамики после двухнедельного лечения доза может быть увеличена до 50 мг (2 таб.) 1 раз/сут вечером. Решение об увеличении дозы следует принимать с учетом возрастающего риска повышения активности трансаминаз. Увеличивать дозу до 50 мг следует

после оценки пользы и риска для конкретного пациента и под строгим контролем печеночных проб.

Рекомендуется контролировать функцию печени в начале терапии и затем периодически, через 3 недели, через 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. При увеличении дозы следует контролировать функцию печени с той же частотой, что и в начале применения препарата.

Лекарственную терапию депрессий следует проводить, по крайней мере, в течение 6 мес для полного прекращения симптомов.

В случае прекращения лечения нет необходимости в постепенном снижении дозы.

В случае *пропуска приема очередной дозы*, во время следующего приема Вальдоксан принимают в обычной дозе (не следует принимать пропущенную дозу препарата).

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

Эффективность и безопасность агомелатина (в дозе 25-50 мг/сут) подтверждена у **пациентов пожилого возраста (моложе 75 лет)** с депрессией. 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. Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется.

Побочное действие:

В клинических исследованиях Вальдоксан получали более 7900 пациентов с депрессией. Побочные эффекты чаще всего были незначительно или умеренно выражены и наблюдались в первые 2 недели лечения. Наиболее часто отмечались тошнота и головокружение. Отмеченные побочные действия, как правило, были преходящими и, в основном, не требовали прекращения лечения.

Частота побочных эффектов агомелатина приведена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000), неуточненной частоты.

Со стороны ЦНС: часто - головная боль, головокружение, сонливость, бессонница, мигрень; нечасто - парестезии, синдром "беспокойных ног".

Психические расстройства: часто - тревога; нечасто - ажитация и связанные с ней симптомы*, такие как раздражительность и беспокойство, агрессивность*, кошмарные сновидения*, необычные сновидения*; редко - мания/гипомания* (указанные симптомы могут быть также проявлением основного заболевания), галлюцинации*; неуточненной частоты - суицидальные мысли или суицидальное поведение.

Со стороны пищеварительной системы: часто - тошнота, диарея, запор, боль в животе, рвота*.

Со стороны гепатобилиарной системы: часто - повышение активности АЛТ и/или АСТ (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН у 1.4% пациентов на фоне приема агомелатина в дозе 25 мг/сут и у 2.5% пациентов при приеме агомелатина в дозе 50 мг/сут, по сравнению с 0.6% на фоне плацебо в клинических исследованиях); редко - гепатит, повышение активности ГГТ* (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН), повышение активности ЩФ* (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН), печеночная недостаточность*(1), желтуха*.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто - потливость; нечасто - 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.

Прочие: часто - утомляемость.

Данные дополнительных обследований: редко - увеличение массы тела, уменьшение 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 имевшимися факторами риска поражения печени.

Передозировка:

Данные о передозировке агомелатина ограничены.

Симптомы: сонливость, боль в эпигастрии, беспокойство, слабость, тревога, ажитация, напряжение, головокружение, цианоз, недомогание. При приеме пациентом агомелатина в дозе 2450 мг состояние нормализовалось самостоятельно, без нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы или изменения лабораторных показателей.

Лечение: специфический антидот для агомелатина не известен. Проводят симптоматическое лечение и мониторинг в специализированных отделениях с последующим наблюдением.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Данные о применении агомелатина при 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 при беременности.

Неизвестно, проникает ли агомелатин в грудное молоко у женщин в период лактации. В *экспериментальных исследованиях* на животных было показано, что агомелатин и его метаболиты проникают в грудное молоко. Если лечение агомелатином необходимо, грудное вскармливание следует прекратить.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Потенциально возможное взаимодействие

Агомелатин на 90% метаболизируется в печени при участии изофермента CYP1A2 и на 10% - с помощью CYP2C9/19. Поэтому любые препараты, метаболизм которых зависит от этих изоферментов, могут повышать 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 примерно 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, грепафлоксацин, эноксацин) до накопления достаточного клинического опыта.

Рифампицин, как индуктор обоих изоферментов цитохрома P450, участвующих в метаболизме агомелатина, способен уменьшать биодоступность агомелатина. Показано, что курение, индуцируя изофермент CYP1A2, уменьшает биодоступность агомелатина, особенно у пациентов, злоупотребляющих курением (более 15 сигарет/день).

Вероятность действия агомелатина на другие лекарственные препараты

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.

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

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

Не рекомендуется применение агомелатина совместно с алкоголем.

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

Особые указания и меры предосторожности:

Мониторинг показателей функции печени

Сообщалось о случаях поражения печени, включая печеночную недостаточность (приводивших в исключительных случаях к летальному исходу или требовавших трансплантации печени у пациентов с ранее имевшимися факторами риска поражения печени), повышение уровня печеночных ферментов более чем в 10 раз относительно ВГН, гепатит и желтуху у пациентов, принимавших Вальдоксан, в пострегистрационном периоде. 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.

Рекомендуется контролировать функцию печени в начале терапии и затем периодически, через 3 недели, через 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. При увеличении дозы следует контролировать функцию печени с той же частотой, что и в начале применения препарата.

При повышении активности трансаминаз в сыворотке крови следует провести повторное исследование в течение 48 ч. Если активность трансаминаз более чем в 3 раза превышает ВГН, прием препарата следует прекратить. В дальнейшем следует регулярно контролировать функциональное состояние печени до нормализации активности трансаминаз.

При проявлении симптомов и признаков возможных нарушений функции печени (таких как темная моча, обесцвеченный стул, желтизна кожи/глаз, боль в правой верхней части живота, недавно появившаяся постоянная и необъяснимая утомляемость) прием Вальдоксана следует немедленно прекратить.

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Вальдоксан пациентам с повышенной активностью трансаминаз до начала терапии (выше ВГН, но не более чем в 3 раза относительно ВГН).

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Вальдоксан пациентам с факторами риска развития нарушений функции печени, такими как ожирение/избыточная масса тела/неалкогольный жировой гепатоз, сахарный диабет, употребление алкоголя в значительных количествах или прием препаратов, способных вызывать нарушение функции печени.

Пациенты пожилого возраста

Эффективность применения препарата у пациентов пожилого возраста (75 лет и старше) не установлена. В связи с этим не следует назначать Вальдоксан пациентам этой возрастной группы.

Пациенты пожилого возраста с деменцией

Не следует назначать Вальдоскан для лечения больших депрессивных эпизодов у пациентов пожилого возраста с деменцией (из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения препарата у данной группы пациентов).

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени значимого изменения фармакокинетических параметров не отмечалось. Однако опыт применения препарата при больших депрессивных эпизодах у пациентов с умеренной или выраженной почечной недостаточностью 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.

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, грепафлоксацин, эноксацин) из-за возможности повышения концентрации агомелатина.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению 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.

При нарушениях функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

При нарушениях функции печени

Препарат противопоказан при тяжелой печеночная недостаточности. Пациентам с **легкой и умеренной степенью печеночной недостаточности** препарат рекомендуется назначать в суточной дозе 25 мг (1 таб.).

Применение в пожилом возрасте

С *осторожностью* следует назначать препарат пациентам пожилого возраста (65 лет и старше).

Применение в детском возрасте

Противопоказан в детском возрасте до 18 лет (из-за отсутствия достаточного опыта клинического применения). У детей и подростков на фоне приема других антидепрессантов суицидальное поведение (попытки суицида и суицидальные мысли) и враждебность (преимущественно агрессивность, конфликтное поведение, раздражение) отмечались чаще по сравнению с группой плацебо

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте. Специальных условий для хранения препарата не требуется. Не применять по окончании срока годности, указанного на упаковке.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Valdoksan