



2597396

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

РУКОВОДИТЕЛЬ

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109012
Телефон: (499) 578 02 20; (499) 578 06 70; (495) 698 45 38
www.roszdravnadzor.gov.ru

17.06.2024 № 012-651/24

На № _____ от _____

Об информационных материалах
по безопасности лекарственного
препарата Вальдоксан®
(МНН – Агомелатин)

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств информационные материалы для специалистов системы здравоохранения и пациентов, разработанные АО «Сервье» в качестве дополнительной меры минимизации рисков, связанных с применением лекарственного препарата Вальдоксан® (МНН – Агомелатин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг.

Приложение: 1. Руководство для врачей на 4 л. в 1 экз.
2. Памятка пациента на 2 л. в 1 экз.

А.В. Самойлова

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 рекомендуем 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.

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:

Результат	Необходимые действия
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"> - темная моча - обесцвеченный стул - желтушный оттенок кожи/глаз - боль в правой верхней части живота - недавно появившаяся постоянная и необъяснимая утомляемость 	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

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

Форма обратной связи на интернет-сайте www.servier.ru

Мониторинг показателей функции печени (схема) при терапии Агомелатином

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

Симптомы или признаки возможного поражения печени*

Уровень трансаминаз в сыворотке (АЛТ, АСТ)

АЛТ и/или АСТ > чем в 3 раза выше верхней границы нормы	Повышение АЛТ и/или АСТ ≤ чем в 3 раза верхней границы нормы	Нормальный уровень
Симптомы или признаки возможного поражения печени*	Отсутствие симптомов или признаков возможного поражения печени Повторите исследование крови в течение 48 часов	Отсутствие симптомов или признаков возможного поражения печени Повторите исследование крови в течение 48 часов
АЛТ и/или АСТ > чем в 3 раза выше верхней границы нормы	АЛТ и/или АСТ ≤ чем в 3 раза верхней границы нормы или нормальный уровень	АЛТ и/или АСТ ≤ чем в 3 раза верхней границы нормы или нормальный уровень
Прекратите терапию - Необходимо провести исследование функции печени (включая уровень трансаминаз)	Прекратите терапию -повторять исследование крови до нормализации показателей	Продолжайте терапию - Соблюдайте график проведения исследования показателей функции печени

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

ПАМЯТКА ПАЦИЕНТА

ВАЛЬДОКСАН (агомелатин) таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг

В этой памятке описано, для чего применяется агомелатин, как снизить риск побочных эффектов со стороны печени и что делать, если они появились во время лечения. За более подробной информацией обратитесь к Вашему врачу.

Не забудьте взять с собой эту памятку при посещении врача.

Вальдоксан (агомелатин) – это антидепрессант, который применяется для лечения депрессии и генерализованного тревожного расстройства. Соблюдайте рекомендации врача по приему агомелатина (доза, длительность приема, визиты к врачу, анализы крови).

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции (побочные эффекты), проконсультируйтесь с лечащим врачом. Это могут быть нежелательные реакции, как указанные, так и не указанные в листке-вкладыше.

Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях по указанным ниже адресам:

В России

- <http://roszdravnadzor.gov.ru> (Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения)
- 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, форма обратной связи на интернет-сайте www.servier.ru

Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше информации по безопасности препарата.

Перед началом приема агомелатина

Проконсультируйтесь с врачом в следующих случаях, потому что препарат может быть противопоказан в некоторых ситуациях:

- у Вас когда-либо были проблемы с печенью,
- у Вас есть избыточный вес,
- Вы болеете сахарным диабетом,
- Вы употребляете алкогольные напитки в избыточном количестве,
- Вы принимаете другие препараты (особенно оказывающие влияние на печень).

Во время лечения агомелатином

Важно не прерывать резко лечение агомелатином, в этом случае плохое настроение, депрессия или тревога могут вернуться. Проконсультируйтесь с врачом, как безопасно прекратить прием в случае необходимости.

Рекомендации для контроля развития нежелательных реакций со стороны печени

В редких случаях агомелатин вызывает нежелательные реакции, в том числе нарушение работы печени. Регулярно сдавайте анализы крови для контроля уровня печеночных ферментов в соответствии с графиком, установленным Вашим врачом.

ЗАЧЕМ?

Анализ крови перед началом лечения позволит врачу оценить работу печени, и можно ли Вам принимать агомелатин.

Во время лечения агомелатином у некоторых пациентов может повышаться уровень печеночных ферментов в крови. Необходимо, чтобы во время лечения врач мог отслеживать их уровень, поскольку их повышение может свидетельствовать о проблемах с печенью.

КОГДА?

Анализ крови следует сдавать:

- перед началом лечения,
- через 3 недели после начала лечения,
- приблизительно через 6 недель после начала лечения,
- приблизительно через 3 месяца после начала лечения,
- приблизительно через 6 месяцев после начала лечения.

Если во время лечения у Вас повысится уровень печеночных ферментов в крови, немедленно сообщите об этом Вашему врачу.

Внимательно следите за возможным появлением признаков нарушения работы печени, таких как:

- желтушный оттенок кожи или глаз;
- нетипично темная моча;
- светлая окраска стула;
- боль в правой верхней половине живота;
- необычная утомляемость (чаще всего в комбинации в вышеописанными симптомами).

При появлении этих признаков немедленно обратитесь к врачу для решения вопроса о дальнейшем приеме агомелатина.

ВСЕГДА СООБЩАЙТЕ ВРАЧУ, ЕСЛИ ВАС ЧТО-ТО БЕСПОКОИТ

Обратитесь к врачу или поговорите с близкими, если Вас беспокоит что-то, связанное с Вашим заболеванием или лечением.

Назначения анализов крови

При приеме агомелатина важно регулярно проводить анализы крови.

Таблица поможет Вам соблюдать график проведения анализов. Обсудите с врачом, если Вам сложно его соблюдать. Вы можете использовать другой удобный для Вас способ отслеживания графика.

	Дата (начало лечения – 25 мг)	Дата (в случае увеличения дозы – 50 мг)
Агомелатин		
Анализ для определения уровня печеночных ферментов		
1-й анализ (до начала лечения)		
2-й анализ (3 недели после начала лечения)		
3-й анализ (~ 6 недели после начала лечения)		
4-й анализ (~ 3 месяца после начала лечения)		
5-й анализ (~ 6 месяцев после начала лечения)		

Если врач примет решение увеличить дозу агомелатина до 50 мг в сутки, то необходимо будет проводить анализы с той же частотой, что и в начале лечения.

Ваш врач обсудит с Вами необходимость проведения дополнительных анализов.

Более подробная информация о лекарственном препарате Вальдоксан(агомелатин) приведена в листке-вкладыше. Внимательно прочитайте его перед началом приема препарата.