

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**АГНЕСТІ®**

**(AGNESTI)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* агомелатин;

1 таблетка містить сокрystalу агомелатину та лимонної кислоти - 44,739 мг (в перерахуванні на агомелатин - 25 мг);

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна силікатизована, маніт (Е 421), повідон 30, кремнію діоксид колоїдний безводний, кросповідон (тип А), натрію стеарилфумарат, магнію стеарат, кислота стеаринова 50, гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза) 2910/5, поліетиленгліколь (макрогол) 6000, титану діоксид (Е 171), тальк, заліза оксид жовтий (Е 172).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* жовтого кольору, продовгуваті, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Психоналептики. Інші антидепресанти.

Код АТХ N06A X22.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

#### Механізм дії

Агомелатин - мелатонінергічний агоніст МТ<sub>1</sub>- та МТ<sub>2</sub>-рецепторів та антагоніст 5-НТ<sub>2c</sub>-рецепторів. Дослідження, в рамках яких вивчали зв'язування агомелатину з рецепторами, продемонстрували, що агомелатин не впливає на захоплення моноамінів і не має спорідненості з α- та β-адренергічними, гістамінергічними, холінергічними, допамінергічними та бензодіазепіновими рецепторами.

В експериментальних дослідженнях на тваринах із розладами циркадних ритмів було продемонстровано, що агомелатин ресинхронізує циркадні ритми.

Агомелатин збільшує вивільнення допаміну та норадреналіну, особливо у фронтальних відділах кори головного мозку, та не впливає на екстрацелюлярний рівень серотоніну.

### Фармакодинамічні ефекти

В експериментальних дослідженнях на тваринах агомелатин продемонстрував антидепресивний ефект на валідованих моделях депресії (тест безвихідності, відчаю, хронічного легкого стресу), а також на моделях із десинхронізацією циркадних ритмів і моделях, пов'язаних зі стресом і тривожністю.

У людини агомелатин ресинхронізує циркадні ритми, відновлює фазність сну, спричиняє зниження температури тіла та сприяє секреції мелатоніну.

-

-

### Клінічна ефективність та безпека

Ефективність і безпека агомелатину при лікуванні великих депресивних епізодів досліджувались у клінічній програмі з участю 7900 пацієнтів.

У шести короткострокових подвійно сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях з оцінки ефективності агомелатину при лікуванні великих депресивних епізодів у дорослих пацієнтів агомелатин у дозах 25–50 мг наприкінці терапії (протягом 6–8 тижнів) продемонстрував статистично достовірну ефективність порівняно з плацебо. За результатами оцінювання за шкалою HAMD-17 (шкала Гамільтона для оцінки депресії) відзначалися зміни значення показника первинної кінцевої точки порівняно з початковим рівнем.

Ефективність агомелатину було також продемонстровано в пацієнтів з більш тяжкою депресією (початковий загальний бал за шкалою HAMD  $\geq$  25) за результатами всіх позитивних плацебо-контрольованих досліджень.

Показники відповіді на лікування при застосуванні агомелатину були статистично достовірно вищими порівняно з плацебо.

У шести із семи досліджень із вивчення ефективності агомелатину у гетерогенних популяціях дорослих пацієнтів із депресією було продемонстровано більш високу (2 дослідження) або не нижчу (4 дослідження) ефективність агомелатину порівняно з терапією селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну/ інгібіторами зворотного захоплення серотоніну-норепінефрину (СИЗС/ІЗСН) (сертралін, есциталопрам, флуоксетин, венлафаксин або дулоксетин). Антидепресивний ефект оцінювали за шкалою HAMD-17 або як первинну чи вторинну кінцеву точку.

Довготривалу антидепресивну ефективність агомелатину було продемонстровано в дослідженні з вивчення запобігання виникненню рецидивів. За результатами впливу на первинну кінцеву точку – запобігання виникненню рецидивів депресії, що вимірювалася часом до виникнення рецидиву, агомелатин у дозі 25–50 мг на добу показав статистично достовірну перевагу порівняно з плацебо ( $p = 0,0001$ ). Частота виникнення рецидивів протягом 6 місяців подвійно

сліпого спостереження становила 22 % та 47 % у групах агомелатину та плацебо відповідно.

Препарат не впливає на денну пильність та пам'ять здорових добровольців. У пацієнтів із депресією лікування агомелатином подовжувало фазу повільнохвильового сну без впливу на фазу або латентний період швидкого сну. Агомелатин у дозі 25 мг також скорочує проміжок часу до початку сну (полегшує засинання) та досягнення стану з мінімальною частотою серцевих скорочень. За оцінкою пацієнтів, із першого тижня лікування значно покращилися засинання та якість сну без порушення денної активності.

Об'єднаний аналіз досліджень за оціночною шкалою ASEX (Arizona Sexual Experience Scale) продемонстрував, що застосування агомелатину не асоціювалось із сексуальною дисфункцією. У здорових добровольців агомелатин зберігав статеву функцію порівняно з пароксетином.

У клінічних дослідженнях агомелатин не впливав на частоту серцевих скорочень та артеріальний тиск.

У дослідженні з оцінки симптомів відміни за допомогою анкети DESS (Discontinuation Emergent Signs and Symptoms) у пацієнтів із депресією у стадії ремісії агомелатин не спричиняв синдрому відміни після раптового припинення терапії.

Агомелатин не спричиняє залежність, що було визначено в дослідженнях з участю здорових добровольців за результатами тестів із використанням спеціальної візуально-аналогової шкали або анкети ARCI (Addiction Research Center Inventory) із 49 питань.

Плацебо-контрольоване дослідження агомелатину в дозі 25–50 мг на добу тривалістю 8 тижнів з участю пацієнтів літнього віку з депресією ( $\geq 65$  років,  $N = 222$ , 151 з яких застосовували агомелатин) продемонструвало статистично достовірну різницю у 2,67 бала за загальною шкалою HAMD (первинна кінцева точка). Рівень показника «відповідь на лікування» був позитивним для агомелатину. У групі пацієнтів віком  $\geq 75$  років ( $N = 69$ , 48 з яких застосовували агомелатин) не було отримано достовірних результатів щодо покращення стану. Переносимість агомелатину в пацієнтів літнього віку та в дорослих пацієнтів, молодших за віком, була подібною.

Було проведено спеціальне контрольоване дослідження тривалістю 3 тижні з участю пацієнтів із великими депресивними розладами, які не досягли значного покращення при застосуванні пароксетину (CІЗЗС) або венлафаксину (ІЗЗСН). При переведенні цих пацієнтів на лікування агомелатином, незалежно від того, припинення попередньої терапії відбувалося різко чи поступово, виникали симптоми відміни. Ці симптоми помилково можуть бути розцінені як недостатність раннього ефекту агомелатину.

Відсоток пацієнтів із наявністю хоча б одного симптому відміни протягом 1 тижня після припинення застосування антидепресантів групи CІЗЗС/ІЗЗСН був меншим у групі пацієнтів довготривалого зниження дози (поступове припинення попереднього прийому антидепресантів упродовж 2 тижнів), ніж у групі пацієнтів короткотривалого зменшення дози (поступове припинення попереднього прийому антидепресантів упродовж 1 тижня) та групі пацієнтів різкої зміни лікування (різке припинення прийому): 56,1 %, 62,6 % та 79,8 % відповідно.

### *Фармакокінетика.*

#### Всмоктування та біодоступність

Агомелатин швидко і добре ( $\geq 80$  %) всмоктується після перорального застосування. Абсолютна біодоступність є низькою ( $< 5$  % при пероральному застосуванні в терапевтичній

дозі), індивідуальна варіабельність є значною. Біодоступність у жінок вища порівняно з чоловіками. Біодоступність підвищується при застосуванні пероральних контрацептивів і зменшується в курців. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається протягом 1-2 годин.

При застосуванні у терапевтичних дозах концентрація агомелатину збільшується пропорційно зі збільшенням дози. При застосуванні у більш високих дозах виникає ефект насичення першою дозою.

Прийом їжі (звичайної або із високим вмістом жирів) не впливає на біодоступність або на рівень всмоктування.

Варіабельність збільшується при прийомі їжі з високим вмістом жирів.

### Розподіл

Об'єм розподілу в рівноважному стані становить близько 35 л, зв'язування з білками плазми крові становить 95 % незалежно від концентрації та не змінюється з віком і в пацієнтів із порушенням функції нирок, але концентрація вільної фракції збільшується вдвічі у пацієнтів із порушенням функції печінки.

### Біотрансформація

Після застосування агомелатин швидко метаболізується, переважно печінковими ферментами CYP1A2, ізоферменти CYP2C9 та CYP2C19 теж беруть участь у метаболізмі, але їх вклад незначний. Основні метаболіти, гідроксильований і деметильований агомелатин, є неактивними та швидко кон'югуються і виводяться із сечею.

### Виведення

Виведення з організму є швидким, період напіввиведення із плазми крові становить у середньому 1-2 години. Кліренс високий (приблизно 1,1 мл/хв) і переважно метаболічний. Виводиться переважно із сечею (80 %) у вигляді метаболітів, у той час як кількість виведеної із сечею діючої речовини у незміненому вигляді є незначною. Фармакокінетика не змінюється після багаторазового застосування.

### Пацієнти з порушенням функції нирок

У пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок релевантних змін фармакокінетичних параметрів агомелатину не спостерігалось (n = 8, одноразова доза 25 мг), але пацієнтам із порушенням функції нирок тяжкого або помірного ступеня лікарський засіб Агнесті® слід призначати з обережністю через обмежену кількість клінічних даних щодо застосування агомелатину в цій групі пацієнтів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

### Пацієнти з порушенням функції печінки

Спеціальне дослідження з участю пацієнтів із цирозом печінки, хронічним порушенням функції печінки легкого або помірного ступеня (типу А та В за класифікацією Чайлда - П'ю) продемонструвало збільшення (у 70 та 140 разів відповідно) концентрації агомелатину, який застосовували в дозі 25 мг, порівняно з такою у добровольців з відповідними параметрами (вік, маса тіла та наявність/відсутність звички курити) без порушення функції печінки (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

## Пацієнти літнього віку

Фармакокінетичне дослідження з участю пацієнтів літнього віку ( $\geq 65$  років) показало, що при застосуванні препарату в дозі 25 мг середнє значення показників AUC та  $C_{max}$  були приблизно в 4 та 13 разів вищі у пацієнтів віком  $\geq 75$  років порівняно з такими у пацієнтів віком  $< 75$  років. Оцінити фармакокінетику агомелатину при застосуванні в дозі 50 мг у даній популяції неможливо через недостатню кількість даних. Пацієнти літнього віку не потребують корекції дози.

## Етнічні групи

Дані щодо особливостей фармакокінетики агомелатину залежно від расової належності відсутні.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Лікування великих депресивних епізодів у дорослих.

### ***Протипоказання.***

- Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу.
- Порушення функції печінки (цироз печінки або активна фаза захворювання печінки) або підвищення рівня трансаміназ більше ніж у 3 рази від верхньої межі показників норми (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).
- Застосування у комбінації з сильнодіючими інгібіторами CYP1A2 (флувоксамін, ципрофлоксацин) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### Можливі види взаємодії агомелатину

Агомелатин метаболізується переважно цитохромами P450 1A2 (CYP1A2) (90 %) та CYP2C9/19 (10 %). Лікарські засоби, які взаємодіють із цими ізоферментами, можуть знижувати або підвищувати біодоступність агомелатину.

Флувоксамін, сильнодіючий інгібітор CYP1A2 та помірний інгібітор CYP2C9, значно інгібує метаболізм агомелатину, що призводить до 60-разового (у діапазоні 12–412) збільшення концентрації агомелатину. Таким чином, одночасне застосування лікарського засобу Агнесті® із сильнодіючими інгібіторами CYP1A2 (флувоксамін, ципрофлоксацин) протипоказане.

Комбінація агомелатину з естрогенами (помірні інгібітори CYP1A2) призводить до підвищення

концентрації агомелатину в декілька разів. Незважаючи на те, що при одночасному застосуванні агомелатину з естрогенами у 800 пацієнтів не було виявлено якихось небезпечних симптомів, призначати агомелатин з іншими помірними інгібіторами CYP1A2 (пропранолол, еноксацин) слід з обережністю до одержання більшого досвіду застосування вищезазначеної комбінації (див. розділ «Особливості застосування»).

Рифампіцин, індуктор усіх трьох цитохромів, що беруть участь у метаболізмі агомелатину, може зменшувати біодоступність агомелатину.

Куріння стимулює індукцію CYP1A2 та зменшує біодоступність агомелатину, особливо у затятих курців ( $\geq 15$  сигарет/добу) (див. розділ «Фармакокінетика»).

#### Здатність агомелатину впливати на інші лікарські засоби

*In vivo* агомелатин не активує ізоферменти системи CYP450. Агомелатин не інгібує ані CYP1A2 *in vivo*, ані інші ферменти CYP450 *in vitro*. Як наслідок, він не впливає на концентрацію лікарських засобів, які метаболізуються за допомогою CYP450.

#### Лікарські засоби з високим ступенем зв'язування з білками плазми крові

Агомелатин не впливає на концентрацію в крові вільної фракції речовин із високим ступенем зв'язування з білками плазми крові та навпаки.

#### Інші лікарські засоби

У клінічних дослідженнях I фази в цільовій групі пацієнтів не було одержано даних щодо фармакокінетичної та фармакодинамічної взаємодій із лікарськими засобами, які можна одночасно призначати з агомелатином: бензодіазепіни, літій, пароксетин, флуконазол і теофілін.

#### Алкоголь

Не рекомендується вживати алкоголь під час лікування препаратом Агнесті<sup>®</sup>.

#### Електрошокова терапія (ЕШТ)

Досвід застосування агомелатину одночасно з ЕШТ відсутній. Дослідження на тваринах не виявили властивостей агомелатину підвищувати судомну готовність. Таким чином, малоімовірно, що ЕШТ у комбінації з лікарським засобом Агнесті<sup>®</sup> може призвести до якогось клінічно значущого ускладнення.

### **Особливості застосування.**

#### Моніторинг функції печінки

При застосуванні агомелатину у післяреєстраційний період повідомлялося про виникнення у пацієнтів порушення функції печінки, включаючи печінкову недостатність (повідомлялося про поодинокі випадки з летальними наслідками або випадки, коли була необхідна трансплантація печінки, у пацієнтів із факторами ризику порушення функції печінки), підвищення рівня печінкових ферментів більше ніж у 10 разів порівняно з верхньою межею норми, гепатит і

жовтяницю (див. розділ «Побічні реакції»). Здебільшого порушення виникали протягом перших місяців лікування. Пошкодження печінки носить переважно гепатоцелюлярний характер, а рівень сироваткових трансаміназ повертається до норми при припиненні застосування агомелатину.

**Агнесті® слід призначати з обережністю та ретельно наглядати за всіма пацієнтами протягом періоду лікування, особливо при наявності факторів ризику порушення функції печінки або в разі одночасного застосування лікарських засобів, що можуть зумовити виникнення порушень функції печінки.**

*До початку лікування*

Пацієнтам із такими факторами ризику порушення функції печінки, як ожиріння/ надлишкова маса тіла/ неалкогольний жировий гепатоз печінки, цукровий діабет, порушення, пов'язані із вживанням алкоголю, пацієнтам, які застосовують супутні лікарські засоби, що можуть зумовити виникнення порушень функції печінки, лікування препаратом Агнесті® слід призначати тільки після ретельної оцінки користі та ризику від застосування.

До початку лікування у всіх пацієнтів необхідно робити печінкові проби. Не слід розпочинати терапію пацієнтам із початковим рівнем аланінамінотрансферази (АЛТ) та/або аспартатамінотрансферази (АСТ), що перевищує верхню межу норми в 3 рази (див. розділ «Протипоказання»). Пацієнтам із підвищеним рівнем трансаміназ до початку лікування (за умови підвищення рівня трансаміназ не більше ніж у 3 рази від верхньої межі норми) лікарський засіб Агнесті® слід застосовувати з обережністю.

Частота проведення печінкових проб

- До початку лікування;
- після початку лікування:
  - приблизно через 3 тижні;
  - приблизно через 6 тижнів (наприкінці гострої фази);
  - приблизно через 12 тижнів та 24 тижні (наприкінці фази підтримувальної терапії);
  - і надалі у разі наявності клінічних показань.
- При збільшенні дози слід знову провести печінкові тести з тією ж частотою, що й на початку лікування.

Будь-який пацієнт, у якого розвинулося та було виявлено підвищення рівня трансаміназ у плазмі крові, має пройти повторний тест на визначення функції печінки впродовж 48 годин.

*Протягом періоду лікування*

Застосування лікарського засобу Агнесті® слід негайно припинити, якщо:

- у пацієнта розвинулися симптоми потенційного порушення функції печінки (такі як темна сеча, випорожнення світлого кольору, пожовтіння шкіри/очей, біль у верхній правій частині живота, нові випадки виникнення тривалої втоми нез'ясованої етіології);

· рівень сироваткових трансаміназ перевищує верхню межу норми у 3 рази.

Після припинення прийому лікарського засобу Агнесті® необхідно повторити печінкові тести, доки показники сироваткових трансаміназ не нормалізуються.

#### Люди віком від 75 років

Ефекту від застосування агомелатину пацієнтам віком  $\geq 75$  років доведено не було, тому пацієнтам цієї вікової групи не слід застосовувати агомелатин (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакодинаміка»).

#### Пацієнти літнього віку з деменцією

Агнесті® не слід застосовувати для лікування великих депресивних епізодів у пацієнтів літнього віку з деменцією, оскільки безпеку та ефективність агомелатину у цій групі пацієнтів встановлено не було.

#### Біполярний розлад/ манія/ гіпоманія

Агнесті® слід застосовувати з обережністю для лікування пацієнтів із наявністю в анамнезі біполярного розладу, манії або гіпоманії. Лікарський засіб необхідно відмінити в разі виникнення в пацієнта маніакальних симптомів (див. розділ «Побічні реакції»).

#### Суїцид/ суїцидальні думки

Депресія супроводжується підвищенням ризику виникнення суїцидальних думок, самоскалічення та суїциду (суїцидальні прояви). Цей ризик зберігається до досягнення клінічно значущої ремісії. Оскільки стан пацієнта може не покращитись у перші декілька або більше тижнів лікування, необхідно здійснювати ретельне спостереження за пацієнтом до покращення стану. Загальний клінічний досвід свідчить про те, що ризик суїциду може підвищуватися на ранніх стадіях покращення стану.

Пацієнти із наявністю в анамнезі суїцидальних проявів, а також пацієнти, у яких відзначається високий рівень суїцидального мислення перед початком лікування, мають підвищений ризик суїцидальних думок або суїцидальних спроб, і їм слід перебувати під ретельним наглядом під час лікування. Метааналіз плацебо-контрольованих клінічних досліджень антидепресантів з участю дорослих пацієнтів із психічними розладами показав підвищення ризику суїцидальної поведінки при застосуванні антидепресантів порівняно з плацебо у групі пацієнтів віком до 25 років.

Під час лікування, особливо на ранніх етапах та після зміни дозування, необхідно здійснювати ретельний нагляд за пацієнтами, зокрема тими, які належать до групи високого ризику. Пацієнтів (та осіб, які піклуються про них) слід попередити про необхідність відстежувати будь-які ознаки клінічного погіршення, виникнення суїцидальної поведінки або думок і незвичні зміни у поведінці, а також негайно звертатися до лікаря при наявності цих симптомів.

#### Застосування в комбінації з інгібіторами CYP1A2 (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

Агнесті® слід з обережністю призначати в комбінації з помірними інгібіторами CYP1A2 (пропранолол, еноксацин), що може призвести до підвищення концентрації агомелатину.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*



## Вагітність

Бажано уникати застосування лікарського засобу Агнесті® у період вагітності. Дані щодо застосування агомелатину вагітним жінкам відсутні або обмежені (менше 300 випадків). Дослідження на тваринах не виявили прямих або непрямих шкідливих ефектів агомелатину на перебіг вагітності, розвиток ембріона/плода, пологи або постнатальний розвиток.

## Годування груддю

Невідомо, чи проникає агомелатин/метаболіти у грудне молоко. Наявні фармакодинамічні/токсикологічні дані, одержані при проведенні досліджень на тваринах, продемонстрували, що агомелатин/метаболіти проникають у грудне молоко. Ризик для новонароджених/немовлят виключати не можна. Рішення щодо припинення годування груддю або припинення/утримання від терапії препаратом Агнесті® слід приймати, враховуючи користь від годування груддю для дитини та користь від лікування для матері.

## Фертильність

Дослідження репродуктивності на тваринах показали відсутність впливу агомелатину на фертильність.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Досліджень щодо впливу агомелатину на здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами не проводили. Однак враховуючи, що запаморочення та сонливість є частими побічними реакціями препарату, пацієнтам слід бути обережними при керуванні автотранспортом або роботі з механізмами.

## **Спосіб застосування та дози.**

### Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Агнесті®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

### Дозування

Рекомендована доза становить 25 мг 1 раз на добу, перед сном.

Якщо через 2 тижні після початку терапії покращання клінічного стану є недостатнім, дозу можна підвищити до 50 мг 1 раз на добу, тобто 2 таблетки по 25 мг, які необхідно приймати одночасно перед сном.

Приймаючи рішення щодо збільшення дози, слід враховувати зростання ризику підвищення рівня трансаміназ. Збільшення дози до 50 мг необхідно проводити на індивідуальній основі для кожного пацієнта після оцінки співвідношення користі/ризиків із обов'язковим проведенням

печінкових проб.

В усіх пацієнтів необхідно робити печінкові проби до початку лікування. Лікування не слід розпочинати, якщо рівень трансаміназ перевищує верхню межу норми у 3 рази (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Під час лікування необхідно періодично контролювати рівень трансаміназ: приблизно через 3 тижні, 6 тижнів (завершення гострої фази), через 12 тижнів та 24 тижні (завершення фази підтримувальної терапії) і надалі у разі наявності клінічних показань (див. розділ «Особливості застосування»). Лікування слід припинити, якщо рівень трансаміназ втричі перевищить верхню межу норми (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

При збільшенні дози слід знову провести печінкові тести з тією ж частотою, що і на початку лікування.

### *Тривалість лікування*

Пацієнтам із депресією слід проходити лікування впродовж щонайменше 6 місяців для забезпечення зникнення у них симптомів.

*Перехід від терапії антидепресантами групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну/інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину (СІЗЗС/ІЗЗСН) до агомелатину*

У пацієнтів можуть спостерігатися симптоми відміни після припинення прийому антидепресантів групи СІЗЗС/ІЗЗСН. З метою уникнення цих симптомів необхідно враховувати рекомендації щодо припинення лікування, що містяться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу, який застосовує пацієнт. Терапію агомелатином можна розпочати одразу паралельно зі зниженням дози антидепресанта (див. розділ «Фармакодинаміка»).

### *Припинення лікування*

Якщо прийнято рішення про припинення лікування, потреби у поступовому зниженні дози немає.

### Особливі групи пацієнтів

#### *Пацієнти літнього віку*

Безпека та ефективність агомелатину (25–50 мг/добу) були доведені для пацієнтів літнього віку з депресією (< 75 років). У групі пацієнтів віком  $\geq$  75 років не було отримано достовірних результатів. Тому пацієнтам цієї вікової групи не слід застосовувати агомелатин (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»). Потреби в корекції дози залежно від віку немає (див. розділ «Фармакокінетика»).

#### *Пацієнти з порушенням функції нирок*

У пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок релевантних змін фармакокінетичних

параметрів агомелатину не спостерігалось. Однак кількість клінічних даних щодо застосування агомелатину пацієнтам із депресією та порушенням функції нирок важкого або помірного ступеня є обмеженою. Отже таким пацієнтам лікарський засіб Агнесті® слід призначати з обережністю.

#### *Пацієнти з порушенням функції печінки*

Застосування лікарського засобу Агнесті® протипоказано пацієнтам із порушенням функції печінки (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

#### *Діти.*

Не рекомендується призначати препарат Агнесті® для лікування депресії в дітей, оскільки безпека та ефективність агомелатину не були встановлені в цій групі пацієнтів. Дані відсутні. У клінічних дослідженнях у дітей і підлітків при застосуванні інших антидепресантів виникнення суїцидальної поведінки (суїцидальні спроби та суїцидальні думки) і ворожого ставлення (переважно агресія, опозиційна поведінка та гнів) спостерігалось частіше порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо.

### **Передозування.**

#### Симптоми

Кількість даних щодо випадків передозування агомелатину обмежена. При передозуванні агомелатину повідомлялося про виникнення болю в епігастральній ділянці, сонливості, втоми, ажитації, тривожного стану, напруженості, запаморочення, ціанозу або нездужання. Було зафіксовано 1 випадок прийому 2450 мг агомелатину – одужання настало спонтанно без кардіоваскулярних та біологічних відхилень.

#### Лікування

Специфічні антидоти агомелатину невідомі. Лікування при передозуванні має складатись із симптоматичної терапії та звичайного нагляду за станом пацієнта. Медичне спостереження рекомендується проводити у спеціалізованому закладі.

### **Побічні реакції.**

Під час проведення клінічних досліджень агомелатин застосовували більш ніж 8000 пацієнтів із депресією. Побічні реакції зазвичай виникали під час перших 2 тижнів лікування та були слабо або помірно виражені. Найчастішими побічними реакціями були головний біль, нудота та запаморочення. Ці побічні реакції зазвичай мали тимчасовий характер і, як правило, не призводили до припинення терапії.

Нижченаведена таблиця містить побічні реакції, виявлені під час плацебо-контрольованих клінічних досліджень та випробувань з використанням активного контролю.

Побічні реакції зазначені нижче з такою частотою виникнення: дуже часто ( $\geq 1/10$ );

часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); частота невідома (не може бути визначена за наявними даними).  
Частота не була скоригована для групи плацебо.

Класифікація за системами органів	Частота	Побічна реакція
З боку психіки	Часто	Гривожність
		Незвичні сновидіння*
	Нечасто	Суїцидальні думки чи поведінка (див. розділ «Особливості застосування»)
		Ажитація та пов'язані з нею симптоми* (такі як дратівливість і неспокій)
		Агресивність*
		Жахливі сновидіння*
		Манія/ гіпоманія*. Ці симптоми можуть бути зумовлені відповідним захворюванням (див. розділ «Особливості застосування»)
Сплутаність свідомості*		
Рідко	Галюцинації*	
З боку нервової системи	Дуже часто	Головний біль
	Часто	Запаморочення
		Сонливість
		Безсоння
	Нечасто	Мігрень
		Парестезія
		Синдром неспокійних ніг*
Рідко	Акатизія*	
З боку органів зору	Нечасто	Нечіткість зору
З боку органів слуху та вестибулярного апарату	Нечасто	Дзвін у вухах*
З боку травної системи	Часто	Нудота
		Діарея
		Запор
		Біль у ділянці живота
		Блювання*

З боку гепатобіліарної системи	Часто	Підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) та/або аспартатамінотрансферази (АСТ) (у клінічних дослідженнях підвищення рівня АЛТ та/або АСТ більше ніж у 3 рази від верхньої межі норми спостерігалось у 1,2 % пацієнтів, які отримували агомелатин у дозі 25 мг/добу, та у 2,6 % пацієнтів, які отримували агомелатин у дозі 50 мг/добу, порівняно з 0,5 % пацієнтів, які отримували плацебо)
	Нечасто	Підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази* (ГГТ) (більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми)
	Рідко	Гепатит
		Підвищення рівня лужної фосфатази* (більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми)
Печінкова недостатність* (1) Жовтяниця*		
З боку шкіри і підшкірної клітковини	Нечасто	Гіпергідроз
		Екзема
		Свербіж*
		Кропив'янка*
Рідко	Еритематозні висипи	
	Набряк обличчя та ангіоневротичний набряк*	
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	Часто	Біль у спині
З боку нирок та сечовидільної системи	Рідко	Затримка сечовипускання*
Загальні розлади та реакції у місці введення	Часто	Втома
Результати лабораторних досліджень	Часто	Збільшення маси тіла*
	Нечасто	Зменшення маси тіла*

\* Частота проявів побічних реакцій, виявлених за допомогою спонтанних повідомлень, розрахована за даними клінічних досліджень.

(1) Повідомлялося про поодинокі летальні випадки або випадки, коли виникала необхідність трансплантації печінки, у пацієнтів із факторами ризику порушення функції печінки.

### Звіт про підозрювані побічні реакції

Звітування про підозрювані побічні реакції у післяреєстраційний період лікарського засобу є важливим. Це дає змогу вести моніторинг співвідношення користі/ризиків застосування лікарського засобу. Спеціалісти галузі охорони здоров'я зобов'язані повідомляти через національну систему фармаконагляду про будь-які випадки підозрюваних побічних реакцій.

**Термін придатності.** 2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від вологи. Не потребує температурних обмежень. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 14 таблеток у блістері. По 2 блістери у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** АТ «Фармак» (вторинне пакування, маркування, випуск серії з продукції in bulk фірми-виробника МЕДІС Інтернешнл а.с., завод (виробниче підприємство) у м. Болатіце, Чеська Республіка та фірми-виробника Зентіва к.с., Чеська Республіка).

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.

## **ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению лекарственного средства**

**АГНЕСТИ**

**(AGNESTI)**

### ***Состав:***

*действующее вещество:* агомелатин;

1 таблетка содержит сокристалла агомелатина и лимонной кислоты – 44,739 мг (в пересчете на агомелатин – 25 мг);

*вспомогательные вещества*: целлюлоза микрокристаллическая силикатизированная, маннит (E 421), повидон 30, кремния диоксид коллоидный безводный, кросповидон (тип А), натрия стеарилфумарат, магния стеарат, кислота стеариновая 50, гипромелоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 2910/5, полиэтиленгликоль (макрогол) 6000, титана диоксид (E 171), тальк, железа оксид желтый (E 172).

**Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства*: желтого цвета, продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Фармакотерапевтическая группа.** Психоаналептики. Другие антидепрессанты.

Код АТХ N06A X22.

### **Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

#### Механизм действия

Агомелатин – мелатонинергический агонист  $MT_1$ - и  $MT_2$ -рецепторов и антагонист  $5-HT_{2c}$ -рецепторов. Исследования, в рамках которых изучали связывание агомелатина с рецепторами, продемонстрировали, что агомелатин не влияет на захват моноаминов и не имеет сродства с  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергическими, гистаминергическими, холинергическими, допаминергическими и бензодиазепиновыми рецепторами.

В экспериментальных исследованиях на животных с расстройствами циркадных ритмов было продемонстрировано, что агомелатин ресинхронизирует циркадные ритмы.

Агомелатин увеличивает высвобождение допамина и норадреналина, особенно во фронтальных отделах коры головного мозга, и не влияет на экстрацеллюлярный уровень серотонина.

#### Фармакодинамические эффекты

В экспериментальных исследованиях на животных агомелатин продемонстрировал антидепрессивный эффект на валидированных моделях депрессии (тест безысходности, отчаяния, хронического легкого стресса), а также на моделях с десинхронизацией циркадных ритмов и моделях, связанных со стрессом и тревожностью.

У человека агомелатин ресинхронизирует циркадные ритмы, возобновляет фазность сна, вызывает снижение температуры тела и способствует секреции мелатонина.

#### Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность агомелатина при лечении больших депрессивных эпизодов исследовались в клинической программе с участием 7900 пациентов.

В шести краткосрочных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях для оценки эффективности агомелатина при лечении больших депрессивных эпизодов у взрослых пациентов агомелатин в дозах 25–50 мг в конце терапии (в течение 6–8 недель) продемонстрировал статистически достоверную эффективность по сравнению с плацебо. Согласно результатам оценки по шкале HAMD-17 (шкала Гамильтона для оценки депрессии) отмечались изменения значения показателя первичной конечной точки по сравнению с начальным уровнем.

Эффективность агомелатина была также продемонстрирована у пациентов с более тяжелой депрессией (начальный общий балл по шкале HAMD  $\geq 25$ ) по результатам всех позитивных плацебо-контролируемых исследований.

Показатели ответа на лечение при применении агомелатина были статистически достоверно выше по сравнению с плацебо.

В шести из семи исследований по изучению эффективности агомелатина в гетерогенных популяциях взрослых пациентов с депрессией было продемонстрировано более высокую (2 исследования) или не ниже (4 исследования) эффективность агомелатина по сравнению с терапией селективными ингибиторами обратного захвата серотонина/ингибиторами обратного захвата серотонина-норэпинефрина (СИОЗС/ИОЗСН) (сертралин, эсциталопрам, флуоксетин, венлафаксин или дулоксетин). Антидепрессивный эффект оценивали по шкале HAMD-17 либо в качестве первичной или вторичной конечной точки.

Длительная антидепрессивная эффективность агомелатина была продемонстрирована в исследовании по изучению предотвращения возникновения рецидивов. По результатам влияния на первичную конечную точку – предотвращение возникновения рецидивов депрессии, которая измерялась временем до возникновения рецидива, агомелатин в дозе 25–50 мг в сутки показал статистически достоверное превосходство по сравнению с плацебо ( $p = 0,0001$ ). Частота возникновения рецидивов в течение 6 месяцев двойного слепого наблюдения составляла 22 % и 47 % в группах агомелатина и плацебо соответственно.

Препарат не влияет на внимание в течение дня и память здоровых добровольцев. У пациентов с депрессией лечение агомелатином продлевало фазу медленного сна без влияния на фазу или латентный период быстрого сна. Агомелатин в дозе 25 мг также сокращает промежуток времени до начала сна (облегчает засыпание) и достижения состояния с минимальной частотой сердечных сокращений. По оценке пациентов, на первой неделе лечения значительно улучшились засыпание и качество сна без нарушения дневной активности.

Объединенный анализ исследований по оценочной шкале ASEX (Arizona Sexual Experience Scale) продемонстрировал, что применение агомелатина не ассоциировалось с сексуальной дисфункцией. У здоровых добровольцев агомелатин сохранял половую функцию по сравнению с пароксетином.

В клинических исследованиях агомелатин не влиял на частоту сердечных сокращений и артериальное давление.

В исследовании по оценке симптомов отмены с помощью анкеты DESS (Discontinuation Emergent Signs and Symptoms) у пациентов с депрессией в стадии ремиссии агомелатин не вызывал синдрома отмены после внезапного прекращения терапии.



Агомелатин не вызывает зависимость, что было установлено в исследованиях с участием здоровых добровольцев по результатам тестов с использованием специальной визуально-аналоговой шкалы или анкеты ARCI (Addiction Research Center Inventory) из 49 вопросов.

Плацебо-контролируемое исследование агомелатина в дозе 25–50 мг в сутки длительностью 8 недель с участием пациентов пожилого возраста с депрессией ( $\geq 65$  лет,  $N = 222$ , 151 из которых применяли агомелатин) продемонстрировало статистически достоверную разницу в 2,67 балла по общей шкале HAM-D (первичная конечная точка). Уровень показателя «ответ на лечение» был положительным для агомелатина. В группе пациентов возрастом  $\geq 75$  лет ( $N = 69$ , 48 из которых применяли агомелатин) не было получено достоверных результатов относительно улучшения состояния. Переносимость агомелатина у пациентов пожилого возраста и у взрослых пациентов, младших по возрасту, была подобной.

Было проведено специальное контролируемое исследование длительностью 3 недели с участием пациентов с большими депрессивными расстройствами, которые не достигли значительного улучшения при применении пароксетина (СИОЗС) или венлафаксина (ИОЗСН). При переводе этих пациентов на лечение агомелатином, независимо от того, прекращение предыдущей терапии происходило резко или постепенно, возникали симптомы отмены. Эти симптомы ошибочно могут быть расценены как недостаточность раннего эффекта агомелатина.

Процент пациентов с наличием хотя бы одного симптома отмены в течение 1 недели после прекращения применения антидепрессантов группы СИОЗС/ИОЗСН был меньшим в группе пациентов длительного снижения дозы (постепенное прекращение предыдущего приема антидепрессантов на протяжении 2 недель), чем в группе пациентов быстрого уменьшения дозы (постепенное прекращение предыдущего приема антидепрессантов на протяжении 1 недели) и группе пациентов резкого изменения лечения (резкое прекращение приема): 56,1 %, 62,6 % и 79,8 % соответственно.

#### *Фармакокинетика.*

##### Всасывание и биодоступность

Агомелатин быстро и хорошо ( $\geq 80$  %) всасывается после перорального применения. Абсолютная биодоступность является низкой ( $< 5$  % при пероральном применении в терапевтической дозе), индивидуальная вариабельность является значительной. Биодоступность у женщин более высокая по сравнению с мужчинами. Биодоступность повышается при применении пероральных контрацептивов и уменьшается у курильщиков. Максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 1–2 часов.

При применении в терапевтических дозах концентрация агомелатина увеличивается пропорционально с увеличением дозы. При применении в более высоких дозах возникает эффект насыщения первой дозой.

Прием пищи (обычной или с высоким содержанием жиров) не влияет на биодоступность или на уровень всасывания.

Вариабельность увеличивается при приеме пищи с высоким содержанием жиров.

##### Распределение

Объем распределения в равновесном состоянии составляет около 35 л, связывание с белками плазмы крови составляет 95 % независимо от концентрации и не изменяется с возрастом и у

пациентов с нарушением функции почек, но концентрация свободной фракции увеличивается вдвое у пациентов с нарушением функции печени.

### Биотрансформация

После применения агомелатин быстро метаболизируется, преимущественно печеночными ферментами CYP1A2, изоферменты CYP2C9 и CYP2C19 тоже участвуют в метаболизме, но их вклад незначителен. Основные метаболиты, гидроксированный и деметилированный агомелатин, являются неактивными и быстро конъюгируются и выводятся с мочой.

### Выведение

Выведение из организма быстрое, период полувыведения из плазмы крови составляет в среднем 1-2 часа. Клиренс высокий (приблизительно 1,1 мл/мин) и преимущественно метаболический. Выводится преимущественно с мочой (80 %) в виде метаболитов, в то время как количество выведенного с мочой действующего вещества в неизменном виде является незначительным. Фармакокинетика не изменяется после многократного применения.

### Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек релевантных изменений фармакокинетических параметров агомелатина не наблюдалось (n = 8, однократная доза 25 мг), но пациентам с нарушением функции почек тяжелой или умеренной степени лекарственное средство Агнести следует назначать с осторожностью из-за ограниченного количества клинических данных относительно применения агомелатина в этой группе пациентов (см. раздел «Способ применения и дозы»).

### Пациенты с нарушением функции печени

Специальное исследование с участием пациентов с циррозом печени, хроническим нарушением функции печени легкой или умеренной степени (тип А и В по классификации Чайлда - Пью) продемонстрировало увеличение (в 70 и 140 раз соответственно) концентрации агомелатина, который применяли в дозе 25 мг, по сравнению с таковой у добровольцев с соответствующими параметрами (возраст, масса тела и наличие/отсутствие привычки курить) без нарушения функции печени (см. разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания» и «Особенности применения»).

### Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетическое исследование с участием пациентов пожилого возраста ( $\geq 65$  лет) показало, что при применении препарата в дозе 25 мг средние значения показателей AUC и  $C_{max}$  были приблизительно в 4 и 13 раз выше у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет по сравнению с такими у пациентов в возрасте  $< 75$  лет. Оценить фармакокинетику агомелатина при применении в дозе 50 мг в данной популяции невозможно из-за недостаточного количества данных. Пациенты пожилого возраста не требуют коррекции дозы.

### Этнические группы

Данные относительно особенностей фармакокинетики агомелатина в зависимости от расовой принадлежности отсутствуют.

## **Клинические характеристики.**

### **Показания.**

Лечение больших депрессивных эпизодов у взрослых.

### **Противопоказания.**

- Гиперчувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному веществу лекарственного средства.
- Нарушение функции печени (цирроз печени или активная фаза заболевания печени) или повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза от верхней границы показателей нормы (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).
- Применение в комбинации с сильнодействующими ингибиторами CYP1A2 (флувоксамин, ципрофлоксацин) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.**

#### Возможные виды взаимодействия агомелатина

Агомелатин метаболизируется преимущественно цитохромами P450 1A2 (CYP1A2) (90 %) и CYP2C9/19 (10 %). Лекарственные средства, которые взаимодействуют с этими изоферментами, могут снижать или повышать биодоступность агомелатина.

Флувоксамин, сильнодействующий ингибитор CYP1A2 и умеренный ингибитор CYP2C9, значительно ингибирует метаболизм агомелатина, что приводит к 60-кратному (в диапазоне 12–412) увеличению концентрации агомелатина. Таким образом, одновременное применение лекарственного средства Агнесты с сильнодействующими ингибиторами CYP1A2 (флувоксамин, ципрофлоксацин) противопоказано.

Комбинация агомелатина с эстрогенами (умеренные ингибиторы CYP1A2) приводит к повышению концентрации агомелатина в несколько раз. Несмотря на то, что при одновременном применении агомелатина с эстрогенами у 800 пациентов не было обнаружено каких-либо опасных симптомов, назначать агомелатин с другими умеренными ингибиторами CYP1A2 (пропранолол, эноксацин) следует с осторожностью до получения большего опыта применения вышеупомянутой комбинации (см. раздел «Особенности применения»).

Рифампицин, индуктор всех трех цитохромов, которые участвуют в метаболизме агомелатина, может уменьшать биодоступность агомелатина.

Курение стимулирует индукцию CYP1A2 и уменьшает биодоступность агомелатина, особенно у заядлых курильщиков ( $\geq 15$  сигарет/сутки) (см. раздел «Фармакокинетика»).

#### Способность агомелатина влиять на другие лекарственные средства

*In vivo* агомелатин не активирует изоферменты системы CYP450. Агомелатин не ингибирует ни CYP1A2 *in vivo*, ни другие ферменты CYP450 *in vitro*. Как следствие, он не влияет на концентрацию лекарственных средств, которые метаболизируются с помощью CYP450.

#### Лекарственные средства с высокой степенью связывания с белками плазмы крови

Агомелатин не влияет на концентрацию в крови свободной фракции веществ с высокой степенью связывания с белками плазмы крови и наоборот.

#### Другие лекарственные средства

В клинических исследованиях I фазы в целевой группе пациентов не были получены данные относительно фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия с лекарственными средствами, которые можно одновременно назначать с агомелатином: бензодиазепины, литий, пароксетин, флуконазол и теofilлин.

#### Алкоголь

Не рекомендуется употреблять алкоголь во время лечения препаратом Агнести.

#### Электрошоковая терапия (ЭШТ)

Опыт применения агомелатина одновременно с ЭШТ отсутствует. Исследования на животных не обнаружили способность агомелатина повышать судорожную готовность. Таким образом, маловероятно, что ЭШТ в комбинации с лекарственным средством Агнести может привести к какому-либо клинически значимому осложнению.

### **Особенности применения.**

#### Мониторинг функции печени

При применении агомелатина в пострегистрационный период сообщалось о возникновении у пациентов нарушения функции печени, включая печеночную недостаточность (сообщалось о единичных случаях с летальным исходом или случаях, когда была необходима трансплантация печени, у пациентов с факторами риска нарушения функции печени), повышение уровня печеночных ферментов более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы, гепатит и желтуху (см. раздел «Побочные реакции»). В основном нарушения возникали в течение первых месяцев лечения. Повреждение печени носит преимущественно гепатоцеллюлярный характер, а уровень сывороточных трансаминаз возвращается к норме при прекращении применения агомелатина.

**Агнести следует назначать с осторожностью и тщательным образом наблюдать за всеми пациентами в период лечения, особенно при наличии факторов риска нарушения функции печени или в случае одновременного применения лекарственных средств, которые могут обусловить возникновение нарушений функции печени.**

#### До начала лечения

Пациентам с такими факторами риска нарушения функции печени, как ожирение/ избыточная масса тела/ неалкогольный жировой гепатоз печени, сахарный диабет, нарушения, связанные с

употреблением алкоголя, пациентам, применяющим сопутствующие лекарственные средства, которые могут обусловить возникновение нарушений функции печени, лечение препаратом Агнести следует назначать только после тщательной оценки пользы и риска применения.

До начала лечения у всех пациентов необходимо провести печеночные пробы. Не следует начинать терапию пациентам с начальным уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ), который превышает верхнюю границу нормы в 3 раза (см. раздел «Противопоказания»). Пациентам с повышенным уровнем трансаминаз до начала лечения (при условии повышения уровня трансаминаз не более чем в 3 раза от верхней границы нормы) лекарственное средство Агнести следует применять с осторожностью.

#### Частота проведения печеночных проб

- До начала лечения;
- после начала лечения:
  - приблизительно через 3 недели;
  - приблизительно через 6 недель (в конце острой фазы);
  - приблизительно через 12 недель и 24 недели (в конце фазы поддерживающей терапии);
  - и в дальнейшем в случае наличия клинических показаний.
- При увеличении дозы следует опять провести печеночные тесты с той же частотой, что и в начале лечения.

Любой пациент, у которого развилось и было обнаружено повышение уровня трансаминаз в плазме крови, должен пройти повторный тест на определение функции печени на протяжении 48 часов.

#### *В течение лечения*

Применение лекарственного средства Агнести следует немедленно прекратить, если:

- у пациента развились симптомы потенциального нарушения функции печени (такие как темная моча, стул светлого цвета, пожелтение кожи/глаз, боль в верхней правой части живота, новые случаи возникновения длительной усталости неясной этиологии);
- уровень сывороточных трансаминаз превышает верхнюю границу нормы в 3 раза.

После прекращения приема лекарственного средства Агнести необходимо повторить печеночные тесты, пока показатели сывороточных трансаминаз не нормализуются.

#### Люди в возрасте от 75 лет

Эффект от применения агомелатина пациентам в возрасте  $\geq 75$  лет доказан не был, поэтому пациентам этой возрастной группы не следует применять агомелатин (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакодинамика»).

#### Пациенты пожилого возраста с деменцией

Агнести не следует применять для лечения больших депрессивных эпизодов у пациентов пожилого возраста с деменцией, поскольку безопасность и эффективность агомелатина в этой группе пациентов установлены не были.

#### Биполярное расстройство/ мания/ гипомания

Агнести следует применять с осторожностью для лечения пациентов с наличием в анамнезе биполярного расстройства, мании или гипомании. Лекарственное средство необходимо отменить в случае возникновения у пациента маниакальных симптомов (см. раздел «Побочные реакции»).

#### Суицид/ суицидальное мышление

Депрессия сопровождается повышением риска возникновения суицидальных мыслей, самоизувечия и суицида (суицидальные проявления). Этот риск сохраняется до достижения клинически значимой ремиссии. Поскольку состояние пациента может не улучшиться в первые несколько или больше недель лечения, необходимо осуществлять тщательное наблюдение за пациентом до улучшения состояния. Общий клинический опыт свидетельствует о том, что риск суицида может повышаться на ранних стадиях улучшения состояния.

Пациенты с наличием в анамнезе суицидальных проявлений, а также пациенты, у которых отмечается высокий уровень суицидального мышления до начала лечения, имеют повышенный риск суицидальных мыслей или суицидальных попыток, и им следует находиться под тщательным наблюдением во время лечения. Метаанализ плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессантов с участием взрослых пациентов с психическими расстройствами показал повышение риска суицидального поведения при применении антидепрессантов по сравнению с плацебо в группе пациентов в возрасте до 25 лет.

Во время лечения, особенно на ранних этапах и после изменения дозирования, необходимо осуществлять тщательное наблюдение за пациентами, в частности за теми, которые относятся к группе высокого риска. Пациентов (или лиц, которые заботятся о них) следует предупредить о необходимости отслеживания любых признаков клинического ухудшения, возникновения суицидального поведения или мыслей и необычных изменений в поведении, а также немедленного обращения к врачу при наличии этих симптомов.

#### Применение в комбинации с ингибиторами CYP 1A2 (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)

Агнести следует с осторожностью назначать в комбинации с умеренными ингибиторами CYP1A2 (пропранолол, эноксацин), так как это может привести к повышению концентрации агомелатина.

#### *Применение в период беременности или кормления грудью.*

##### Беременность

Желательно избегать применения лекарственного средства Агнести в период беременности. Данные относительно применения агомелатина беременным женщинам отсутствуют или ограничены (менее 300 случаев). Исследования на животных не обнаружили прямых или непрямых вредных эффектов агомелатина на ход беременности, развитие эмбриона/плода, роды или постнатальное развитие.

## Кормление грудью

Неизвестно, проникает ли агомелатин/метаболиты в грудное молоко. Имеющиеся фармакодинамические/токсикологические данные, полученные при проведении исследований на животных, продемонстрировали, что агомелатин/метаболиты проникают в грудное молоко. Риск для новорожденных/младенцев исключать нельзя. Решение относительно прекращения кормления грудью или прекращения/воздержания от терапии препаратом Агнести следует принимать, учитывая пользу кормления грудью для ребенка и пользу лечения для матери.

## Фертильность

Исследования репродуктивности на животных показали отсутствие влияния агомелатина на фертильность.

*Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.*

Исследований относительно влияния агомелатина на способность управлять автомобилем или работать с механизмами не проводили. Однако учитывая, что головокружение и сонливость являются частыми побочными реакциями препарата, пациентам следует быть осторожными при управлении автотранспортом или работе с механизмами.

## **Способ применения и дозы.**

### Способ применения

Для перорального применения.

Агнести, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, можно применять независимо от приема пищи.

### Дозирование

Рекомендованная доза составляет 25 мг 1 раз в сутки, перед сном.

Если через 2 недели после начала терапии улучшение клинического состояния является недостаточным, дозу можно повысить до 50 мг 1 раз в сутки, то есть 2 таблетки по 25 мг, которые необходимо принимать одновременно перед сном.

При принятии решения относительно увеличения дозы следует учитывать возрастание риска повышения уровня трансаминаз. Увеличение дозы до 50 мг необходимо проводить на индивидуальной основе для каждого пациента после оценки соотношения пользы/риска с обязательным проведением печеночных проб.

У всех пациентов необходимо проводить печеночные пробы до начала лечения. Лечение не следует начинать, если уровень трансаминаз превышает верхнюю границу нормы в 3 раза (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Во время лечения необходимо периодически контролировать уровень трансаминаз:

приблизительно через 3 недели, 6 недель (завершение острой фазы), 12 недель и 24 недели (завершение фазы поддерживающей терапии) и далее при наличии клинических показаний (см. раздел «Особенности применения»). Лечение следует прекратить, если уровень трансаминаз втрое превысит верхнюю границу нормы (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

При увеличении дозы следует опять провести печеночные тесты с той же частотой, что и в начале лечения.

#### *Длительность лечения*

Пациентам с депрессией следует проходить лечение на протяжении по меньшей мере 6 месяцев для обеспечения исчезновения у них симптомов.

#### *Переход с терапии антидепрессантами группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина/ ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗС/ИОЗСН) на агомелатин*

У пациентов могут наблюдаться симптомы отмены после прекращения приема антидепрессантов группы СИОЗС/ИОЗСН. С целью избегания этих симптомов необходимо учитывать рекомендации относительно прекращения лечения, которые содержатся в инструкции для медицинского применения лекарственного средства, которое применяет пациент. Терапию агомелатином можно начать сразу параллельно со снижением дозы антидепрессанта (см. раздел «Фармакодинамика»).

#### *Прекращение лечения*

В случае принятия решения относительно прекращения лечения потребности в постепенном снижении дозы нет.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

Безопасность и эффективность агомелатина (25–50 мг/сутки) были доказаны для пациентов пожилого возраста с депрессией (< 75 лет). В группе пациентов возрастом  $\geq 75$  лет не было получено достоверных результатов. Поэтому пациентам этой возрастной группы не следует применять агомелатин (см. разделы «Особенности применения» и «Фармакодинамика»). Потребности в коррекции дозы в зависимости от возраста нет (см. раздел «Фармакокинетика»).

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек релевантных изменений фармакокинетических параметров агомелатина не наблюдалось. Однако количество клинических данных относительно применения агомелатина пациентам с депрессией и нарушением функции почек тяжелой или умеренной степени является ограниченным. Следовательно, таким пациентам лекарственное средство Агнести следует назначать с осторожностью.



## *Пациенты с нарушением функции печени*

Применение лекарственного средства Агнесты противопоказано пациентам с нарушением функции печени (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

## *Дети.*

Не рекомендуется назначать препарат Агнесты для лечения депрессии у детей, поскольку безопасность и эффективность агомелатина не были установлены в этой группе пациентов. Данные отсутствуют. В клинических исследованиях у детей и подростков при применении других антидепрессантов возникновение суицидального поведения (суицидальные попытки и суицидальные мысли) и враждебного отношения (преимущественно агрессия, оппозиционное поведение и гнев) наблюдалось чаще по сравнению с пациентами, которые принимали плацебо.

## ***Передозировка.***

### Симптомы

Количество данных относительно случаев передозировки агомелатина ограничено. При передозировке агомелатина сообщалось о возникновении боли в эпигастральной области, сонливости, усталости, ажитации, тревожного состояния, напряженности, головокружения, цианоза или недомогания. Был зафиксирован 1 случай приема 2450 мг агомелатина - выздоровление наступило спонтанно без кардиоваскулярных и биологических отклонений.

### Лечение

Специфические антидоты агомелатина неизвестны. Лечение при передозировке должно состоять из симптоматической терапии и обычного наблюдения за состоянием пациента. Медицинское наблюдение рекомендуется проводить в специализированном заведении.

## ***Побочные реакции.***

Во время проведения клинических исследований агомелатин применяли более чем 8000 пациентов с депрессией. Побочные реакции обычно возникали во время первых 2 недель лечения и были слабо или умеренно выраженными. Самыми частыми побочными реакциями были головная боль, тошнота и головокружение. Эти побочные реакции обычно имели временный характер и, как правило, не приводили к прекращению терапии.

Таблица ниже содержит побочные реакции, выявленные во время плацебо-контролируемых клинических исследований и испытаний с использованием активного контроля.

Приведенные ниже побочные реакции отмечались с такой частотой возникновения:

очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ); частота неизвестна (не может быть определена по имеющимся данным). Частота не была откорректирована для группы плацебо.

Классификация по системам органов	Частота	Побочная реакция
Со стороны психики	Часто	Тревожность
		Необычные сновидения*
	Нечасто	Суицидальные мысли или поведение (см. раздел «Особенности применения»)
		Ажитация и связанные с ней симптомы* (такие как раздражительность и беспокойство)
		Агрессивность*
Редко	Кошмарные сновидения*	
	Мания/ гипомания*. Эти симптомы могут быть обусловлены соответствующим заболеванием (см. раздел «Особенности применения»)	
Со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
		Головокружение
	Часто	Сонливость
		Бессонница
	Нечасто	Мигрень
Парестезия		
Редко	Синдром беспокойных ног*	
Со стороны органов зрения	Нечасто	Акатизия*
		Нечеткость зрения
Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата	Нечасто	Звон в ушах*
Со стороны пищеварительной системы	Часто	Гошнота
		Диарея
		Запор
		Боль в области живота
		Рвота*

Со стороны гепатобилиарной системы	Часто	Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспаратаминотрансферазы (АСТ) (в клинических исследованиях повышение уровня АЛТ и/или АСТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы наблюдалось у 1,2 % пациентов, получавших агомелатин в дозе 25 мг/сутки, и у 2,6 % пациентов, получавших агомелатин в дозе 50 мг/сутки, по сравнению с 0,5 % пациентов, получавших плацебо)
	Нечасто	Повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы* (ГГТ) (более чем в 3 раза от верхней границы нормы)
	Редко	Гепатит
		Повышение уровня щелочной фосфатазы* (более чем в 3 раза от верхней границы нормы)
Печеночная недостаточность* (1) Желтуха*		
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Нечасто	Гипергидроз
		Экзема
		Зуд*
		Крапивница*
	Редко	Эритематозные высыпания Отек лица и ангионевротический отек*
Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани	Часто	Боль в спине
Со стороны почек и мочевыделительной системы	Редко	Задержка мочеиспускания*
Общие расстройства и реакции в месте введения	Часто	Усталость
Результаты лабораторных исследований	Часто	Увеличение массы тела*
	Нечасто	Уменьшение массы тела*

\* Частота проявления побочных реакций, обнаруженных с помощью спонтанных сообщений, рассчитана по данным клинических исследований.

(1) Сообщалось об единичных летальных случаях или случаях, когда возникала необходимость трансплантации печени, у пациентов с факторами риска нарушения функции печени.

#### Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях в пострегистрационном периоде лекарственного средства является важным. Это дает возможность вести мониторинг соотношения пользы/риска применения лекарственного средства. Специалисты области здравоохранения обязаны сообщать о любых случаях подозреваемых побочных реакций через национальную систему фармаконадзора.

**Срок годности.** 2 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения.** Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги. Не требует температурных ограничений. Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.** По 14 таблеток в блистере. По 2 блистера в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** АО «Фармак» (вторичная упаковка, маркировка, выпуск серии из продукции in bulk фирмы-производителя МЕДИС Интернешнл а.с., завод (производственное предприятие) в г. Болатице, Чешская Республика и фирмы-производителя Зентива к.с., Чешская Республика).

**Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.**

Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74.