

## **Состав**

*действующее вещество:* agomelatine;

1 таблетка содержит 25 мг агомелатина;

*вспомогательные вещества:* лактоза моногидрат, крахмал кукурузный повидон, натрия крахмала (тип А); кислота стеариновая магния стеарат кремния диоксид коллоидный гипромеллоза; железа оксид желтый (Е 172) глицерин макрогол 6000; титана диоксид (Е 171).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* оранжево-желтого цвета, продолговатой формы таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с голубым тиснением с одной стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Психоаналептики. Другие антидепрессанты. Код АТХ N06A X22.

## **Фармакодинамика**

### Механизм действия

Агомелатин - мелатонинергический агонист МТ1- и МТ2-рецепторов и антагонист 5-НТ2с-рецепторов. Исследование, в рамках которых изучали связывание агомелатина с рецепторами, продемонстрировали, что агомелатин не влияет на захват моноаминов и не имеет сродства к  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторами, гистаминергическими, холинергическими, допаминергическими и бензодиазепиновым 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 валидизированных моделях депрессии (тест безысходности, отчаяния, хронического легкого стресса), а также на моделях с десинхронизацией циркадных ритмов и моделях, связанных со стрессом и тревожностью.

При применении у человека агомелатин ресинхронизирует циркадные ритмы; он восстанавливает фазность сна, приводит к снижению температуры тела и способствует секреции мелатонина.

### Клиническая эффективность и безопасность

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

В шести краткосрочных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях по оценке 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. По результатам оценки по шкале HAMD-17 отмечались изменения значения показателя первичной конечной точки по сравнению с исходным уровнем.

Эффективность препарата Мелитор® было также продемонстрировано у пациентов с более тяжелой депрессией (начальный общий балл по шкале HAM-D  $\geq 25$ ) по результатам всех положительных 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 Мелитору® в гетерогенных популяциях взрослых пациентов с депрессией было продемонстрировано более высокую (2 исследования) или не ниже (4 исследования) эффективность агомелатина в сравнении с терапией селективными ингибиторами обратного захвата серотонина/ингибиторами обратного захвата серотонина-норэпинефрина (СИОЗС/ИЗЗСН) (сертралин, эсциталопрам, флуоксетин, венлафаксин или дулоксетин). Антидепрессивный эффект оценивали по шкале HAMD-17 или в качестве первичной, или вторичной конечной точек.

Долговременную антидепрессивную эффективность агомелатина было продемонстрировано в исследовании по изучению предотвращения возникновения релапсив. По результатам воздействия на первичную конечную

точку - предотвращение возникновения релапсив депрессии, измерялась временем к возникновению релапсу, агомелатин в дозе 25-50 мг в сутки показал статистически достоверное преимущество по сравнению с плацебо ( $p = 0,0001$ ). Частота возникновения релапсив течение 6 месяцев двойного слепого наблюдения составила 22% и 47% для агомелатина и плацебо соответственно.

Препарат не влияет на дневную бдительность и память здоровых добровольцев. У пациентов с депрессией лечения агомелатином в дозе 25 мг удлиняло фазу медленноволнового сна без влияния на фазу или латентный период быстрого сна. Агомелатин, 25 мг, также сокращает промежуток времени до начала сна (облегчает засыпание) и достижения состояния с минимальной частотой сердечных сокращений. По оценке пациентов с первой недели лечения значительно улучшились засыпания 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 хранил 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 вызывало синдрома отмены после внезапного прекращения терапии.

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

Плацебо-контролируемое исследование агомелатина в дозе 25-50 мг в сутки продолжительностью 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 в возрасте  $\geq 75$  лет ( $N = 69$ , 48 из которых применяли агомелат) не было получено достоверных результатов по улучшению состояния. Переносимость агомелатина у пациентов пожилого возраста и у взрослых пациентов младше по возрасту, была сходной.

Было проведено специальное контролируемое исследование продолжительностью 3 недели с участием пациентов с большими депрессивными расстройствами, не достигших значительного улучшения при применении пароксетина (СИОЗС) или венлафаксина (ИЗЗСН). При переводе этих пациентов на лечение агомелатином, независимо от того, прекращение предшествующей 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 отмены антидепрессантов группы СИОЗС/ИЗЗСН был меньше в группе пациентов длительного снижения дозы (постепенное прекращение предыдущего приема антидепрессантов в течение 2 недель), чем в группе пациентов кратковременного уменьшения дозы (постепенное прекращение предыдущего приема антидепрессантов в течение 1 недели) и группе пациентов резкого изменения лечения (резкое прекращение приема): 56,1%, 62,6% и 79,8%, соответственно.

## **Фармакокинетика**

### Всасывания и биодоступность

Агомелатин быстро и хорошо ( $\geq 80\%$ ) всасывается после приема внутрь. Биодоступность низкая ( $<5\%$  при пероральном применении в терапевтической дозе) индивидуальная вариабельность является значительной. Биодоступность у женщин выше 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 в тканях

Объем распределения в равновесном состоянии составляет около 35 л связывания с белками плазмы крови составляет 95% независимо от концентрации и не меняется с возрастом и у пациентов с нарушением функции почек, но концентрация свободной фракции увеличивается вдвое у пациентов с

нарушением функции печени.

### Метаболизм

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

### Выведение

Выведение является быстрым, период полувыведения из плазмы составляет в среднем 1-2 часа. Клиренс высокий (около 1,1 мл/мин) и преимущественно метаболический. Выводится преимущественно с мочой (80%) в виде метаболитов, в то время как количество выводимой с мочой действующего вещества в неизменном виде незначительно. Фармакокинетика не меняется после многократного применения.

### Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек релевантных изменений фармакокинетических параметров агомелатина не наблюдалось (n = 8, однократно 25 мг), но пациентам с нарушением функции почек тяжелого или средней степени Мелитор® следует назначать с осторожностью из-за ограниченного количества клинических данных по применению препарата 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 (типа А и В по классификации Чайлд-Пью) продемонстрировало увеличение (в 70 и 140 раз соответственно) концентрации агомелатина, который применяли в дозе 25 мг, по сравнению с таковой у добровольцев соответствующего возраста, массы тела и привычкой курить без нарушения функции печени (см. разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания» и «Особенности применения»).

### Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетические исследования при участии пациентов пожилого возраста ( $\geq 65$  лет) показало, что при применении препарата в дозе 25 мг среднее значение показателя AUC и C<sub>max</sub> были примерно в 4 и 13 раз выше у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет по сравнению с пациентами в возрасте  $<75$  лет. Оценить

фармакокинетику агомелатина при применении в дозе 50 мг в данной популяции невозможно из-за недостатка данных. Пациенты пожилого возраста не требуются коррекции дозы.

### Этнические группы

Данные об особенностях фармакокинетики агомелатина в зависимости от расовой принадлежности отсутствуют.

### **Показания**

Лечение больших депрессивных эпизодов у взрослых.

### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному веществу препарата.
- 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 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 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 Мелитору® с 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 в 800

пациентов не было выявлено какого-либо особого сигнала по безопасности, назначать агомелатин с другими умеренными ингибиторами CYP1A2 (пропранолол, эноксацин) следует с осторожностью до получения большего опыта применения вышеуказанной комбинации (см. «Особенности применения»).

Рифампицин, индуктор всех трех цитохромов, участвующих 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 агомелатина не активирует изоферменты системы CYP450. Агомелатина 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.

#### Другие лекарственные средства

В клинических исследованиях I фазы в целевой группе пациентов не было получено данных о фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия с лекарственными средствами, которые можно одновременно назначать с Мелитором®: бензодиазепины, литий, пароксетин, флуконазол и теofilлин.

#### Алкоголь

Не рекомендуется употреблять алкоголь во время лечения агомелатином.

#### Электрошоковая терапия (ЭШТ)

Опыт применения агомелатина одновременно с ЭШТ отсутствует. Исследования на животных не выявили свойств агомелатина повышать судорожную готовность. Таким образом, маловероятно, что одновременное проведение ЭШТ и лечения агомелатином может привести к любому клинически значимого осложнения.

### **Особенности применения**

#### Мониторинг функции печени

При применении агомелатина в пострегистрационный период сообщалось о возникновении у пациентов случаев нарушения функции печени, включая

печеночную недостаточность (сообщалось о единичных случаях с летальным исходом или трансплантацией 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»). Большинство из них возникла в первые месяцы лечения. Поражение печени имеет преимущественно гепатоцеллюлярный характер с повышением уровня сывороточных трансаминаз, который обычно возвращается к норме при прекращении приема агомелатина.

Мелитор® следует назначать с осторожностью и тщательно следить за всеми пациентами в течение периода 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/неалкогольной жировой гепатоз печени, сахарный диабет, нарушения, связанные с употреблением алкоголя и/или злоупотребление алкоголем или пациентам, которые применяют сопутствующие лекарственные средства, которые могут обусловить возникновение нарушений функции печени, лечение Мелитором® назначать только после тщательной оценки пользы и риска применения.

До начала лечения всем пациентам необходимо проводить печеночные пробы и терапию следует начинать для пациентов с начальным уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или АсАТ (АСТ), что 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) Мелитор® следует применять с осторожностью.

#### Частота проведения печеночных проб:

- до начала лечения;
- и потом:
  - через 3 недели;
  - примерно через 6 недель (в конце острой фазы)
  - через 12 недель и 24 недели (в конце фазы поддерживающей терапии);
  - и в дальнейшем при наличии клинических показаний.

- при увеличении дозы следует снова провести печеночные тесты с той же частотой, что и в начале лечения.

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

### *В течение периода лечения*

Применение препарата Мелитор® 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 невыясненной этиологии)
- уровень сывороточных трансаминаз превышает верхнюю границу нормы в 3 раза.

После прекращения приема Мелитору® необходимо повторить проведения печеночных тестов, пока показатели сывороточных трансаминаз НЕ нормализуются.

### Люди в возрасте от 75 лет

Эффекта от применения агомелатина у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет доказано не было, поэтому пациентам этой возрастной группы не следует применять агомелатин (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакологические»).

### Пациенты пожилого возраста с деменцией

Мелитор® не следует применять для лечения больших депрессивных эпизодов у пациентов пожилого возраста с деменцией, поскольку безопасность и эффективность Мелитору® в этой группе пациентов не установлено.

### Биполярное расстройство/мания/гипомания

Мелитор® следует применять с осторожностью у пациентов с наличием в анамнезе биполярного расстройства, мании или гипомании, и его необходимо отменить в случае возникновения у пациента маниакальных симптомов (см. Раздел «Побочные реакции»).

### Суицид/суицидальные мысли

Депрессия сопровождается повышением риска возникновения суицидальных мыслей, причинением себе вреда и суицида (суицидальные проявления). Этот

риск сохраняется до достижения клинически значимой ремиссии. Поскольку состояние пациента может не улучшиться в первые несколько или более 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 перед началом лечения, являются группой повышенного риска суицидальных мыслей или суицидальных попыток и им следует находиться под наблюдением во время лечения. Мета-анализ 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 дозировки, необходимо осуществлять тщательное наблюдение за пациентами, в том числе теми, которые относятся к группе высокого риска. Пациентов (и 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 СYP1A2 (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)

Мелитор® следует с осторожностью назначать в комбинации с умеренными ингибиторами СYP1A2 (пропранолол, эноксацин), что может привести к повышению концентрации агомелатина.

Непереносимость лактозы

В состав Мелитору® входит лактоза. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, общим дефицитом лактазы или мальабсорбцией глюкозы-галактозы не следует принимать этот препарат.

Уровень натрия

Мелитор® содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в таблетку, то есть почти свободный от натрия.

## **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Агомелатин имеет незначительное влияние на способность управлять автомобилем или работать с механизмами. Учитывая то, что головокружение и сонливость являются частыми побочными реакциями на препарат пациентам следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе с механизмами.

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

### Беременность

С целью предупреждения каких-либо рисков желательно избегать применения Мелитору® в период беременности. Данные по применению агомелатина беременным женщинам отсутствуют или ограничены (менее 300 случаев). Исследования на животных не выявили прямых или косвенных вредных эффектов агомелатина на течение беременности, развитие эмбриона/плода, роды или постнатальное развитие.

### Кормление грудью

Неизвестно, проникает агомелатин/метаболиты в грудное молоко. Имеющиеся фармакодинамические/токсикологические данные, полученные при проведении исследований на животных, показали, что агомелатин/метаболиты проникают в грудное молоко. Риск для новорожденных/младенцев исключать нельзя. Решение о прекращении кормления грудью или прекращения/удержание от терапии Мелитором® следует принимать, учитывая пользу от кормления грудью для ребенка и пользу от лечения для матери.

### Фертильность

Исследования по репродуктивности на животных показали отсутствие влияния агомелатина на фертильность.

## **Способ применения и дозы**

### Способ применения

Для перорального применения.

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

## Дозировка

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

Если через 2 недели после начала терапии улучшения клинического состояния недостаточно, 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 об увеличении дозы следует учитывать возрастание риска повышения уровня трансаминаз. Увеличение дозы до 50 мг необходимо проводить на индивидуальной основе для каждого пациента после оценки показателя «польза/риск» с обязательным проведением печеночных проб.

Всем пациентам 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: через 3 недели, 6 недель (завершение острой фазы), через 12 недель и 24 недели (завершение фазы поддерживающей терапии) и в дальнейшем 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 снова провести печеночные тесты с той же частотой, что и в начале лечения.

## *Продолжительность лечения*

Пациентам с депрессией следует проходить лечение в течение не менее 6 месяцев для обеспечения исчезновения у них симптомов.

## *Переход от терапии антидепрессантами группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина/ингибиторов обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗС/ИЗЗСН) до агомелатина*

У пациентов могут наблюдаться симптомы отмены после прекращения приема антидепрессантов группы СИОЗС/ИЗЗСН. Во избежание этих симптомов необходимо учитывать рекомендации о прекращении лечения, содержащиеся в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства, применяет пациент. Терапию агомелатином можно начать сразу параллельно со снижением дозы антидепрессанта (см. Раздел «Фармакологические»).

## *Прекращение лечения*

В случае принятия решения о прекращении лечения потребности в постепенном снижении дозы нет.

## Особые группы пациентов

### *Пациенты пожилого возраста*

Безопасность и эффективность агомелатина (25-50 мг/сут) были доведены для пациентов пожилого возраста с депрессией (<75 лет). В группе пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет не было получено достоверных результатов. Поэтому пациентам этой возрастной группы не следует применять агомелатин (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакологические»). Необходимости 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 по применению агомелатина у пациентов с депрессией и нарушением функции почек тяжелого или средней степени ограничено. Следовательно, таким пациентам агомелатин следует назначать с осторожностью.

### *Пациенты с нарушением функции печени*

Применение агомелатина противопоказано больным с нарушением функции печени (см. Разделы «Противопоказания», «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

## **Дети**

Не рекомендуется назначать Мелитор® для лечения депрессии у детей, поскольку безопасность и эффективность данного препарата не были установлены в этой группе пациентов. Данные отсутствуют. В клинических исследованиях с участием детей и подростков при применении других антидепрессантов возникновения 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

Существует ограниченное количество данных о случаях передозировки агомелатином. При передозировке агомелатином сообщалось о возникновении боли в эпигастральной области, сонливости, усталости, ажитации, тревожного состояния, напряженности, головокружение, цианоза или недомогание. Было зафиксировано 1 случай приема 2450 мг агомелатина - выздоровление наступило спонтанно без кардиоваскулярных и биологических отклонений.

## Лечение

Любые специфические антидоты агомелатина неизвестны. Лечение при передозировке должна состоять из симптоматической терапии и обычного наблюдения за состоянием пациента. Медицинское наблюдение рекомендуется проводить в специализированном учреждении.

## **Побочные реакции**

### Резюме профиля безопасности

Побочные реакции обычно возникали во время первых 2 недель лечения и были слабо или умеренно выражены. Наиболее частыми побочными реакциями были головная боль, тошнота и головокружение. Эти побочные реакции обычно носили временный характер и, как правило, не приводили к прекращению терапии.

### Перечень побочных реакций

Нижеследующая таблица содержит побочные реакции, выявленные в ходе плацебо-контролируемых клинических исследований и испытаний с использованием активного контроля.

Побочные реакции следующие 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 скорректирована для группы плацебо.

<b>Классификация по системам органов</b>	<b>Частота</b>	<b>Побочная реакция</b>
--	----------------	-------------------------

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 * Кошмарные сновидения * Мания/гипомания * Эти симптомы могут быть обусловлены соответствующим заболеванием (см. Раздел «Особенности применения») Спутанность сознания *
	Редко	Галюцинации*
Со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	головокружение сонливость бессонница
	Нечасто	мигрень парестезии Синдром беспокойных ног*
	Редко	акатизия*
Со стороны органов зрения	Нечасто	нечеткость зрения
Со стороны органов слуха и лабиринта	Нечасто	Звон в ушах*
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	тошнота диарея запор Боль в абдоминальной области живота рвота*

Со стороны пищеварительной системы	Часто	Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или АсАТ (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/сут и в 2,6% пациентов, получавших агомелатин в дозе 50 мг/сут 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 *
	Нечасто	гипергидроз экзема зуд * крапивница *
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Редко	эритематозные высыпания Отек лица и ангионевротический отек*
	Часто	Боль в спине
Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани	Нечасто	Миалгия*
	Редко	задержка мочеиспускания*
Со стороны мочевыделительной системы	Редко	задержка мочеиспускания*
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	усталость
Результаты лабораторных исследований	Часто	Увеличение массы тела*
	Нечасто	Уменьшение массы тела*

Частота проявлений побочных реакций, выявленных с помощью спонтанных сообщений, рассчитанная по данным клинических исследований.

(1) Сообщалось о единичных летальных случаях или случаях трансплантации печени у пациентов с факторами риска нарушения функции печени.

### Отчет о подозреваемых побочных реакции

Отчет о подозреваемых побочных реакции в пострегистрационный период лекарственного средства является важным. Это позволяет вести непрерывный мониторинг соотношения польза/риск применения препарата. Специалисты в области здравоохранения обязаны сообщать через национальную систему отчетности о любых случаях подозреваемых побочных реакций.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Не требует особых условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 14 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере из алюминиевой фольги и ПВХ-пленки; по 2 блистера в коробке из картона упаковочного.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Лаборатории Сервье Индастри/Les Laboratoires Servier Industrie.

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

905 рут де Саран, 45520 Жиди, Франция/905 route de Saran, 45520 Gidy, France.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).