

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
11.08.2020 № 1843
Регистрационное удостоверение
№ UA/18245/01/01

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 (Е 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 (Е 171), тальк, железа оксид желтый (Е 172).

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

Фармакотерапевтическая группа. Психотропные препараты. Другие антидепрессанты.
Код АТХ N06A X22.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Механизм действия

Агомелатин – мелатонинергический агонист МТ₁- и МТ₂-рецепторов и антагонист 5-НТ_{2c}-рецепторов. Исследования, в рамках которых изучали связывание агомелатина с рецепторами, продемонстрировали, что агомелатин не влияет на захват моноаминов и не имеет сродства с α- и β-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 ≥ 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 (≥ 65 лет, $N = 222$, 151 из которых применяли агомелатин) продемонстрировало статистически достоверную разницу в 2,67 балла по общей шкале HAMD (первичная конечная точка). Уровень показателя «ответ на

лечение» был положительным для агомелатина. В группе пациентов возрастом ≥ 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 (≥ 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 (≥ 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 ≥ 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 Агнести 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 (≥ 15 сигарет/сутки) (см. раздел «Фармакокинетика»).

Способность агомелатина влиять на другие лекарственные средства

In vivo агомелатин не активизирует 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 теофиллин.

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 ≥ 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, самоизувечения 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 СYP 1A2 (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)

Агнести следует с осторожностью назначать в комбинации с умеренными ингибиторами СYP1A2 (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 норэпинефрина (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 ≥ 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 Агнести противопоказано пациентам с нарушением функции печени (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

Дети.

Не рекомендуется назначать препарат Агнести 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*
	Кошмарные сновидения*	

		Мания/ гипомания*. Эти симптомы могут быть обусловлены соответствующим заболеванием (см. раздел «Особенности применения»)
		Спутанность сознания*
	Редко	Галлюцинации*
Со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Головокружение
		Сонливость
		Бессонница
	Нечасто	Мигрень
		Парестезия
Синдром беспокойных ног*		
Редко	Акатизия*	
Со стороны органов зрения	Нечасто	Нечеткость зрения
Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата	Нечасто	Звон в ушах*
Со стороны пищеварительной системы	Часто	Тошнота
		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.

Дата последнего пересмотра. 11.08.2020.