

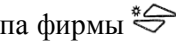
**ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ  
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

## **1 НАЗВАНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ПРЕПАРАТА**

Мелитор 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

### **Общая характеристика**

Международное непатентованное название: Agomelatine.

Описание: Оранжево-жёлтые продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с синим оттиском логотипа фирмы  на одной стороне.

## **2 КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

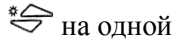
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 25 мг действующего вещества – агомелатина.

Вспомогательное вещество с известным эффектом: каждая таблетка содержит 61,84 мг лактозы (в виде моногидрата).

Полный перечень вспомогательных веществ, см. раздел 6.1.

## **3 ФОРМА ВЫПУСКА**

Таблетка, покрытая пленочной оболочкой [таблетка].

Оранжево-жёлтые продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с синим оттиском логотипа фирмы  на одной стороне.

## **4 КЛИНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **4.1 Терапевтические показания**

Лечение больших депрессивных эпизодов у взрослых.

Мелитор предназначен для применения у взрослых.

### **4.2 Режим дозирования и способ приема**

#### Дозировка

Рекомендуемая доза: 25 мг один раз в день, внутрь, перед сном.

После двух недель лечения, если улучшения не наступает, доза может быть увеличена до 50 мг один раз в день, т.е. две таблетки 25 мг принимаются вместе, перед сном.

Решение об увеличении дозы должно приниматься с учетом возрастания риска повышения трансаминаз. Любое повышение дозы до 50 мг должно производиться на основе индивидуального соотношения польза/риск пациента и в соответствии со строгим мониторингом LFT (тестов функции печени).

У всех пациентов должна проверяться функция печени до начала лечения. Лечение не следует начинать, если уровень трансаминаз в 3 раза превышает норму (см. разделы 4.3 и 4.4).

Во время лечения уровень трансаминаз следует мониторировать периодически, приблизительно через три недели, шесть недель (конец острой фазы), двенадцать и двадцать четыре недели (конец фазы поддерживающей терапии), и после этого - по клиническим показаниям (см. также раздел 4.4). Лечение должно быть прекращено, если уровень трансаминаз в 3 раза превышает норму (см. разделы 4.3 и 4.4).

При увеличении дозы тесты функции печени должны быть проведены с той же периодичностью, как и в начале терапии.

#### *Продолжительность терапии*

Терапия пациентов с депрессией должна продолжаться в течение достаточного времени, не менее 6 месяцев, чтобы убедиться, что симптомы полностью исчезли.

#### *Перевод с терапии антидепрессантами классов СИОЗС/СИОЗ на агомелатин*

Пациенты могут испытывать симптомы отмены после прекращения приема антидепрессантов классов СИОЗС/СИОЗ.

Следует обращаться к инструкции по медицинскому применению конкретного СИОЗС/СИОЗ по поводу отмены лечения, чтобы избежать этого. Прием агомелатина может быть начат немедленно, во время постепенного снижения дозы антидепрессантов классов СИОЗС/СИОЗ (см. раздел 5.1).

#### *Прекращение терапии*

При окончании лечения постепенного снижения дозы не требуется.

#### Особые популяции

##### *Пациенты старческого возраста:*

Эффективность и безопасность агомелатина (25 мг – 50 мг) была установлена у пожилых пациентов с депрессией (< 75 лет). Эффекта агомелатина у пациентов  $\geq 75$  лет задокументировано не было. В связи с этим агомелатин не должен использоваться у пациентов этой возрастной группы (см. раздел 4.4. и 5.1). Корректировка дозы в зависимости от возраста не требуется (см. раздел 5.2).

##### *Нарушение функции почек*

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек релевантных изменений фармакокинетических параметров агомелатина отмечено не было. Однако, поскольку по применению Мелитора пациентами с депрессией, страдающими умеренным или тяжелым нарушением почечной функции, имеются лишь ограниченные клинические данные, при назначении Мелитора этим пациентам следует соблюдать осторожность.

##### *Нарушение функции печени*

Мелитор противопоказан пациентам с нарушениями функции печени (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2).

##### *Педиатрическая популяция*

Безопасность и эффективность Мелитора у детей от 2 лет и старше для лечения больших депрессивных эпизодов пока не установлена. Нет доступных данных (см. раздел 4.4). Использование Мелитора у детей от рождения до 2 лет для лечения больших депрессивных эпизодов не обосновано.

##### *Способ приема:*

Пероральный прием.

Мелитор, таблетки, покрытые оболочкой, могут приниматься с или без приема пищи.

### **4.3 Противопоказания**

Повышенная чувствительность к активному веществу или одному из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Нарушение функции печени (т.е. цирроз или активное заболевание печени) или повышение трансаминаз в три раза выше верхнего предела нормы (см. разделы 4.2 и 4.4).

Сопутствующий прием мощных ингибиторов CYP1A2 (например, флувоксамина, ципрофлоксацина) (см. раздел 4.5).

### **4.4 Меры предосторожности**

#### Мониторинг функции печени

В пострегистрационном применении препарата сообщалось о случаях повреждения печени, которые включали в себя печеночную недостаточность (сообщалось о нескольких

исключительных случаях со смертельным исходом, или с пересадкой печени, произошедших у пациентов с факторами риска поражения печени), увеличение ферментов печени, превышающее в 10 раз верхний предел нормы, гепатит и желтуху у пациентов, принимающих Мелитор (см. раздел 4.8). Большинство из них проявлялось в течение первых месяцев лечения. Механизм повреждения печени является преимущественно гепатоцеллюлярным, при котором сывороточные трансаминазы обычно возвращаются к нормальному уровню при прекращении приема Мелитора.

**Следует соблюдать осторожность, прежде чем начать лечение, а также следует проводить тщательное наблюдение всех больных в течение всего периода лечения, особенно если имеются факторы риска повреждения печени или осуществляется прием препаратов, ассоциированных с риском повреждения печени.**

• **Перед началом лечения**

Лечение Мелитором следует назначать только после тщательного рассмотрения соотношения польза/риск пациентам с факторами риска повреждения печени, например, ожирение/ избыточный вес/ неалкогольная жировая болезнь печени, диабет, постоянный прием алкоголя и пациентам, получающим сопутствующие препараты, ассоциированные с риском повреждения печени.

Исходные тесты функции печени следует проводить у всех пациентов, и лечение не должно быть начато у пациентов с исходными значениями АЛТ и / или АСТ > трехкратного верхнего предела нормы (см. раздел 4.3).

Следует соблюдать осторожность при назначении Мелитора пациентам с предварительно повышенным уровнем трансаминаз (> верхнего предела нормы и ≤ трехкратного верхнего предела нормы).

• **Частота проведения тестов функции печени:**

- перед началом лечения

- и последующие:

- примерно через 3 недели,

- примерно через 6 недель (конец острой фазы),

- примерно через 12, и через 24 недели (конец поддерживающей фазы)

- и затем по клиническим показаниям.

- При увеличении дозы, тесты функции печени должны быть проведены снова с той же частотой, как и в начале лечения.

У любого пациента, у которого повышаются сывороточные трансаминазы, необходимо проведение повторных тестов функции печени в течение 48 часов.

• **Во время периода лечения**

Лечение Мелитором должно быть немедленно прекращено, если:

- у пациента развиваются симптомы или признаки повреждения печени (такие как темная моча, светлый стул, пожелтение кожи/глаз, боль вверху живота справа, устойчивое впервые выявленное утомление).

- увеличение трансаминаз в сыворотке превышает верхний предел нормы в три раза.

После прекращения лечения Мелитором тесты функции печени должны повторяться до тех пор, пока трансаминазы в сыворотке не вернуться к норме.

Применение в педиатрической популяции

Мелитор не рекомендуется для лечения депрессии у пациентов моложе 18 лет, так как безопасность и эффективность Мелитора в этой возрастной группе установлена не была. В клинических исследованиях у детей и подростков, получавших другие антидепрессанты, суицидальное поведение (попытки суицида и суицидальные мысли) и враждебность (в основном, агрессия, оппозиционное поведение и гнев) наблюдались чаще, чем у тех, кто принимал плацебо (см. раздел 4.2).

Пациенты старческого возраста

Эффекта агомелатина у пациентов ≥ 75 лет задокументировано не было. Поэтому агомелатин не должен использоваться у пациентов этой группы (см. раздел 4.2. и 5.1).

#### Применение у пациентов старческого возраста с деменцией

Мелитор не рекомендуется для лечения больших депрессивных эпизодов у пожилых пациентов с деменцией, так как безопасность и эффективность Мелитора у этих пациентов установлена не была.

#### Биполярное расстройство/мания / Гипомания

При назначении Мелитора пациентам, имеющим в анамнезе биполярное расстройство, манию или гипоманию, следует соблюдать осторожность и прекратить лечение, если у пациента развиваются маниакальные симптомы (см. раздел 4.8).

#### Суицид / суицидальные мысли

Депрессия сопровождается повышенным риском суицидальных мыслей, нанесения себе телесных повреждений и суицида (события, связанные с суицидом). Этот риск сохраняется до наступления значимой ремиссии. Возможно, что улучшение не наступит в первые несколько и более недель лечения, поэтому до улучшения состояния за пациентом должно вестись тщательное наблюдение. Общая клиническая практика показывает, что на ранних стадиях выздоровления возможно увеличение риска суицида.

Известно, что пациенты, имеющие в анамнезе события, связанные с суицидом, или пациенты со значимым уровнем суицидальных мыслей до начала лечения, в большей степени подвержены риску суицидальных мыслей или попыток суицида и во время лечения за ними должно вестись тщательное наблюдение. Мета-анализ плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессантов с участием взрослых пациентов, страдающих психиатрическими нарушениями, показал, что при приеме антидепрессантов у пациентов моложе 25 лет существует повышенный риск суицидального поведения по сравнению с приемом плацебо.

Лечение этих пациентов и, в частности, пациентов с высокой степенью риска, должно сопровождаться тщательным наблюдением, особенно на ранней стадии лечения и при изменениях дозы. Пациенты (и медицинский персонал) должны быть предупреждены о необходимости мониторинга любых клинических ухудшений, суицидального поведения или мыслей, а также необычных изменений в поведении, и о том, что в случае появления этих симптомов необходимо сразу обратиться за медицинской помощью.

#### Комбинирование с ингибиторами CYP1A2 (см. разделы 4.3 и 4.5)

Следует соблюдать осторожность при назначении Мелитора с умеренными ингибиторами CYP1A2 (например, с пропранололом, эноксацином), которое может привести к увеличению экспозиции агомелатина.

#### Непереносимость лактозы

Мелитор содержит лактозу. Не следует назначать этот препарат пациентам с редко встречающимися проблемами наследственной непереносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбции глюкозы-галактозы.

### **4.5 Взаимодействие с другими препаратами и другие формы взаимодействия**

#### Потенциальные взаимодействия с агомелатином

Метаболизм агомелатина происходит в основном с участием цитохрома P450 1A2 (CYP1A2) (90%) и CYP2C9/19 (10%). Препараты, которые взаимодействуют с этими изоферментами, могут привести к уменьшению или увеличению биодоступности агомелатина.

Было показано, что флувоксамин, мощный ингибитор CYP1A2 и умеренный ингибитор CYP2C9, оказывает выраженное ингибирующее действие на метаболизм агомелатина, что ведет к увеличению экспозиции агомелатина в 60 раз (в диапазоне от 12 до 412 раз).

Поэтому сопутствующий прием Мелитора с мощными ингибиторами CYP1A2 (например, флувоксамином, ципрофлоксацином) противопоказан.

Комбинирование агомелатина с эстрогенами (умеренными ингибиторами CYP1A2) приводит к увеличению экспозиции агомелатина в несколько раз. Хотя особых тревожных сигналов, связанных с безопасностью 800 пациенток, получавших препарат в комбинации с эстрогенами, получено не было, следует соблюдать осторожность при назначении агомелатина с другими умеренными ингибиторами

CYP1A2 (например, с пропранололом, эноксацином), пока не будет получено больше опытных данных (см. раздел 4.4).

Рифампицин, индуктор всех трех цитохромов, вовлеченных в метаболизм агомелатина, может снизить биодоступность агомелатина.

Курение индуцирует CYP1 A2 и снижает биодоступность агомелатина, особенно у курильщиков, выкуривающих более 15 сигарет в день (см. раздел 5.2).

#### Потенциал влияния агомелатина на другие медицинские препараты

*In vivo* агомелатин не индуцирует изоферменты CYP450. Агомелатин не ингибирует ни CYP1A2 *in vivo*, ни другие CYP450 *in vitro*. Поэтому агомелатин не будет вызывать изменений в экспозиции медицинских препаратов, метаболизм которых происходит с участием CYP450.

#### Препараты, которые хорошо связываются с белками плазмы

Агомелатин не вызывает изменений свободных концентраций тех препаратов, которые хорошо связываются с белками плазмы, и наоборот.

#### Другие медицинские препараты

В ходе клинических испытаний I фазы с участием целевой популяции не было обнаружено доказательств фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия с медицинскими препаратами, которые, предположительно, будут часто назначаться одновременно с Мелитором: бензодиазепинами, литием, пароксетином, флуконазолом или теофиллином.

#### Алкоголь

Сочетать Мелитор с алкоголем не рекомендуется.

#### Электроконвульсивная терапия (ЭКТ)

Опыта комбинированного применения агомелатина и ЭКТ нет. Исследования на животных не выявили проконвульсивных свойств препарата (см. раздел 5.3). Поэтому считается маловероятным, чтобы одновременное применение ЭКТ и Мелитора привело к развитию клинических последствий.

#### Педиатрическая популяция

Изучение взаимодействий проводились только у взрослых.

### **4.6 Фертильность, беременность и кормление грудью**

#### Беременность

Данных о приеме агомелатина во время беременности нет или имеются очень ограниченные данные (менее 300 исходов беременности). Данные исследований на животных не указывают на какой-либо прямой или косвенный вредный эффект препарата, связанный с беременностью, развитием эмбриона/плода, родами или развитием новорожденного (см. раздел 5.3). В качестве мер предосторожности лучше избегать назначения Мелитора вовремя беременности.

#### Кормление грудью

Пока неизвестно, выделяется ли агомелатин/метаболиты в молоко у человека. Доступные фармакодинамические/токсикологические данные у животных показывают, что агомелатин/метаболиты выделяются в молоко (см. раздел 5.3). Риск для новорожденных/детей не может быть исключен. Решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении/воздержании от приема Мелитора должно приниматься, исходя из пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

#### Фертильность

Исследования репродуктивности у крыс показали, что агомелатин не имеет эффекта на фертильность (см. раздел 5.3).

### **4.7 Влияние на способность вождения автотранспорта и пользования машинным оборудованием**

Исследований действия препарата на способность вождения автотранспорта и управления механизмами не проводилось.

Тем не менее, учитывая то, что головокружения и сонливость являются распространенными нежелательными реакциями, следует предупредить пациентов о том, что им следует быть особенно внимательными при вождении автотранспорта и управлении механизмами.

#### 4.8 Побочное действие

##### Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях приняло участие более 7900 пациентов с депрессией, принимавших Мелитор.

Нежелательные реакции, как правило, были легкими или умеренными и наступали в течение первых двух недель лечения. Наиболее распространенными нежелательными реакциями были тошнота и головокружение.

Эти нежелательные реакции были, как правило, проходящими и обычно не приводили к прекращению терапии.

##### Сводная таблица нежелательных реакций

Нежелательные реакции приводятся ниже и соответствуют следующему: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), неизвестно (частота не может быть оценена на основе имеющихся данных). Частота не была скорректирована на плацебо.

<b>Класс системы органов</b>	<b>Частота</b>	<b>Побочная реакция</b>
<b>Психические нарушения</b>	<i>Часто</i>	Тревога
	<i>Нечасто</i>	Ажитация и относящиеся к ней симптомы* (такие как раздражительность и беспокойство)
		Агрессия*
		Кошмарные сновидения* Необычные сновидения*
	<i>Редко</i>	Мания/гипомания* Эти симптомы могут быть проявлениями основного заболевания (см. раздел 4.4.) Галлюцинации*
<i>Неизвестно</i>	Суицидальные мысли или поведение (см. раздел 4.4.)	
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>	<i>Часто</i>	Головная боль
		Головокружение
		Сонливость
		Бессонница
		Мигрень
<i>Нечасто</i>	Парестезия	
	Синдром беспокойных ног*	
<b>Нарушения со стороны органа зрения</b>	<i>Нечасто</i>	Нарушения четкости зрения
<b>Со стороны уха и вестибулярной системы</b>	<i>Нечасто</i>	Шум в ушах*
<b>Со стороны пищеварительной системы:</b>	<i>Часто</i>	Тошнота
		Диарея
		Запор
		Боли в верхней части живота Рвота*
<b>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</b>	<i>Часто</i>	Увеличение АСАТ и/или АЛАТ (в клинических исследованиях отмечались случаи увеличения в 3 раза превышающие

		верхний предел нормы уровня трансаминаз ASAT и/или ALAT, у 1,4% пациентов, принимавших агомелатин 25 мг в день и 2,5% пациентов, принимавших агомелатин 50 мг в день, по сравнению с 0,6% при приеме плацебо).
	<i>Редко:</i>	Гепатит Повышение гамма-глутамилтрансферазы* (GGT) (увеличение в 3 раза превышающее верхний предел нормы) Увеличение щелочной фосфатазы* (увеличение в 3 раза превышающее верхний предел нормы) Печеночная недостаточность*(1) Желтуха*
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>	<i>Часто</i>	Гипергидроз
	<i>Нечасто</i>	Экзема
		Зуд* Крапивница*
	<i>Редко</i>	Эритематозные высыпания Отек лица и ангиоотек*
<b>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</b>	<i>Часто</i>	Боль в спине
<b>Расстройства общего характера и в месте введения препарата</b>	<i>Часто</i>	Усталость
<b>Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований</b>	<i>Редко</i>	Увеличение веса*
		Снижение веса*

\*Частота была оценена исходя из данных клинических исследований для побочных явлений, выявленных в спонтанных сообщениях.

(1) сообщалось о нескольких исключительных случаях со смертельным исходом, или с пересадкой печени, произошедших у пациентов с факторами риска поражения печени.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях после регистрации препарата является важным. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения польза/риск препарата. Специалисты здравоохранения были проинформированы о необходимости сообщений о любой подозреваемой побочной реакции через национальную систему сообщений.

#### 4.9 Передозировка

##### Симптомы

Опыт передозировки агомелатина у человека ограничен. При опыте передозировки агомелатина сообщалось о боли в эпигастрии, сонливости, усталости, ажитации, тревоге, напряженном состоянии, головокружении, цианозе и недомогании.

Был зарегистрирован случай спонтанного выздоровления без сердечно-сосудистых и биологических патологий у пациента, принявшего внутрь 2450 мг агомелатина.

##### Лечение

Специфических антидотов для агомелатина неизвестно. Действия при передозировке должны заключаться в лечении клинических симптомов и проведении обычного мониторинга. Рекомендуется медицинское наблюдение в стационаре.



## 5 ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Психоаналептики. Другие антидепрессанты, код АТХ: N06AX22

#### *Механизм действия*

Агомелатин – это агонист мелатониновых рецепторов (MT<sub>1</sub> и MT<sub>2</sub>) и антагонист серотониновых рецепторов 5-HT<sub>2C</sub>. Исследования связывания показывают, что агомелатин не влияет на захват моноаминов и не обладает сродством к α и β адренергическим, гистаминовым, холинергическим, дофаминовым и бензодиазепиновым рецепторам.

Агомелатин ресинхронизирует циркадные ритмы у животных моделей нарушения циркадных ритмов. Агомелатин повышает секрецию норадреналина и допамина особенно в лобной коре и не влияет на внеклеточные уровни серотонина.

#### *Фармакодинамические эффекты*

Агомелатин оказывает антидепрессанто-подобный эффект на животные модели депрессии (проведение теста приобретенной беспомощности, теста поведенческого отчаяния, теста легкого хронического стресса), а также моделей с нарушениями синхронизации циркадного ритма и моделей, связанных со стрессом или состоянием тревожности.

У людей Мелитор обладает свойствами положительного сдвига фаз, он приближает фазу сна, приводит к снижению температуры тела и началу секреции мелатонина.

#### *Клиническая эффективность и безопасность*

Эффективность и безопасность Мелитора при лечении больших депрессивных эпизодов изучались в ходе клинической программы, в которой приняло участие 7900 пациентов, принимавших Мелитор.

Для изучения краткосрочной эффективности Мелитора при лечении большого депрессивного расстройства у взрослых было проведено десять плацебо-контролируемых исследований с фиксированной дозой и/или с постепенным повышением дозы. В конце лечения (через 6 или 8 недель) в 6 из 10 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований краткосрочного приема была показана достоверная эффективность агомелатина 25-50 мг. Первичная конечная точка была изменена по сравнению с исходной по шкале HAM-D-17. Разницы между агомелатином и плацебо не было показано в двух исследованиях, в которых препарат активного контроля пароксетин или флуоксетин показал чувствительность анализа. Прямого сравнения агомелатина с пароксетином или флуоксетином не проводилось, так как эти препараты были добавлены для демонстрации чувствительности анализа в исследованиях. Сделать какие-либо выводы в двух других исследованиях было невозможно, потому что препараты активного контроля пароксетин и флуоксетин не показали отличий от плацебо. Однако в этих исследованиях не позволялось увеличивать начальную дозировку какого-либо из препаратов агомелатина, пароксетина или флуоксетина, даже, если не было адекватного ответа на лечение.

Во всех положительных плацебо-контролируемых исследованиях эффективность также была показана у пациентов с более тяжелой депрессией (исходный балл по HAM-D ≥ 25).

Уровень реакции на лечение при приеме Мелитора был со статистической значимостью выше, чем при приеме плацебо.

Преимущество (2 исследования) или как минимум такая же эффективность (4 исследования) агомелатина были продемонстрированы в шести из семи исследований эффективности в гетерогенных популяциях взрослых пациентов с депрессией в сравнении с СИОЗС/СИОЗСН (сертралин, эсциталопрам, флуоксетин, венлафаксин или дулоксетин). Антидепрессивный эффект оценивался по шкале HAM-D-17, как первичная или вторичная конечные точки.

Сохранение антидепрессантной эффективности было показано в исследовании предупреждения рецидивов. Пациенты, отвечавшие на открытое 8/10-недельное острое лечение Мелитором 25-50 мг при приеме один раз в день, были рандомизированы на прием либо Мелитора 25-50 мг один раз в день, либо на прием плацебо в течение последующих 6 месяцев. Мелитор 25-50 мг один раз в день показал статистически значимое превосходство над плацебо (p=0,0001) по первичному критерию результата, предупреждению рецидивов депрессии, который измерялся как время до

наступления рецидива. Частота рецидивов в течение 6 месяцев двойного слепого периода продолженного наблюдения составила 22% для Мелитора и 47% для плацебо.

Мелитор не влияет на память и бдительность в дневное время у здоровых добровольцев. У пациентов с депрессией прием Мелитора 25 мг увеличивал медленноволновой сон, не меняя продолжительности сна с БДГ (быстрым движением глаз) или латентности БДГ. Мелитор 25 мг также приближает наступление сна и время минимальной частоты сердечных сокращений. Начиная с первой недели лечения, засыпание и качество сна значительно улучшились, не приводя к двигательной заторможенности в дневное время, по оценке пациентами.

Особое сравнительное исследование сексуальных дисфункций показало, что по критериям полового возбуждения или оргазма шкалы сексуальных явлений (SEXFX) у депрессивных пациентов с ремиссией, принимавших Мелитор, наблюдалась тенденция (статистически незначимая) к меньшему количеству сексуальных дисфункций, чем при приеме венлафаксина. Общий анализ исследований с использованием аризонской шкалы оценки сексуальной жизни (ASEX) показал, что прием Мелитора не сопровождается сексуальными дисфункциями. У здоровых добровольцев Мелитор при сравнении с пароксетином сохраняет половую функцию.

В клинических исследованиях Мелитор был нейтрален по эффекту на частоту сердечных сокращений и артериальное давление.

В исследовании, проведенном для оценки симптомов прекращения лечения с помощью контрольного списка признаков и симптомов отмены лечения (DESS) у пациентов с ремиссией, было показано, что при резком прекращении лечения Мелитор синдрома отмены не вызывал.

Согласно измерениям, проведенным в ходе исследований с участием здоровых добровольцев по специальной шкале визуальных аналогов или контрольному списку исследовательского центра привыкания (ARCI) из 49 вопросов, Мелитор лишен потенциала злоупотребления.

Плацебо-контролируемое 8-недельное исследование агомелатина в дозе 25-50 мг/сут у пожилых пациентов с депрессией ( $\geq 65$  лет, N=222, из которых 151 принимали агомелатин) продемонстрировало статистически достоверную разницу 2,67 по общей шкале HAM-D, по первичной конечной точке. Анализ процента ответивших на лечение был в пользу агомелатина. Не было отмечено улучшения у очень пожилых пациентов ( $\geq 75$  лет, N=69, из которых 48 принимали агомелатин). Переносимость агомелатина была сравнима с переносимостью агомелатина у более молодых взрослых пациентов.

Особое контролируемое 3-недельное исследование было проведено на пациентах, страдающих от большого депрессивного расстройства, и имевших незначительное улучшение с применением пароксетина (СИОЗС) или венлафаксина (СИОЗСН). При переводе с терапии антидепрессантами класса СИОЗС/СИОЗСН на агомелатин, после прекращения лечения антидепрессантами классов СИОЗС или СИОЗСН возникли симптомы отмены, либо после резкого прекращения или постепенного прекращения предыдущего лечения. Эти симптомы отмены могут быть спутаны с отсутствием раннего эффекта применения агомелатина.

Процент пациентов, с исчезновением, по крайней мере, одного из симптомов через одну неделю после прекращения терапии СИОЗС/СИОЗСН, был ниже в группе с постепенной долгосрочной отменой (постепенное прекращение предыдущего лечения СИОЗС/СИОЗСН в течение 2 недель), чем в группе краткосрочной отмены (постепенное прекращение предыдущего лечения СИОЗС/СИОЗСН в течение 1 недели) и в группе резкой отмены (резкое прекращение): 56,1%, 62,6% и 79,8%, соответственно.

### **Педиатрическая популяция**

Европейское Медицинское Агентство отложило представление результатов исследований Мелитора у одной или более педиатрических субпопуляций с большим депрессивным расстройством (см. в разделе 4.2 информацию по использованию в педиатрической популяции).

## **5.2 Фармакокинетические свойства**

### Абсорбция и биодоступность

При пероральном приеме агомелатин быстро и хорошо ( $\geq 80\%$ ) абсорбируется. Его абсолютная

биодоступность низка (< 5% при терапевтических дозах перорально) и сильно варьируется у разных людей. Его биодоступность у женщин выше, чем у мужчин. Биодоступность повышается при приеме пероральных контрацептивов и снижается при курении. Максимальная концентрация в плазме достигается за 1-2 часа.

В диапазоне терапевтических доз экспозиция агомелатина увеличивается пропорционально дозе. При более высоких дозах достигается насыщение, вызванное эффектом первого прохождения. Прием пищи (стандартной или повышенной жирности) не меняет биодоступности или скорости абсорбции препарата. Их вариабельность повышается при приеме пищи с повышенной жирностью.

#### Распределение

Объем распределения при стационарном состоянии составляет около 35 л. Связывание с белками плазмы составляет 95% независимо от концентрации и не меняется ни у пациентов более пожилого возраста, ни у пациентов с нарушением функции почек, но свободная фракция увеличивается вдвое при нарушении функции печени.

#### Биотрансформация

При пероральном приеме агомелатин быстро метаболизируется, в основном, с участием печеночного изофермента CYP1A2; изоферменты CYP2C9 и CYP2C19 также участвуют в нем, но в меньшей степени.

Основные метаболиты, гидроксированный и деметилированный агомелатин, не активны, они быстро конъюгируются и выводятся с мочой.

#### Выведение

Выведение происходит быстро. Средний период полувыведения из плазмы составляет от 1 до 2 часов. Клиренс высокий (около 1100 мл/мин), в основном происходит за счет метаболизма.

Экскреция происходит в основном с мочой (80%) в форме метаболитов. Экскреция неизмененного вещества с мочой ничтожно мала.

При повторном приеме кинетика не меняется.

#### Нарушение функции почек

Релевантных изменений фармакокинетических параметров у пациентов с тяжелым нарушением функции почек отмечено не было (n=8, однократная доза 25 мг), но следует соблюдать осторожность при назначении пациентам с тяжелым или умеренным нарушением функции почек, так как клинические данные с такими пациентами очень ограничены (см. раздел 4.2).

#### Нарушение функции печени

В специальном исследовании с участием пациентов с циррозом печени, страдающих хроническим легким (тип А по классификации Чайлда-Пью) или умеренным (тип В по классификации Чайлда-Пью) нарушением функции печени, экспозиция агомелатина 25 мг намного увеличивается (в 70 и 140 раз, соответственно) по сравнению с экспозицией у пациентов, не страдающих нарушением функции печени, но близких по другим параметрам (возраст, вес и привычка к курению) (см. раздел 4.2, 4.3 и 4.4).

#### Пациенты старческого возраста

Фармакокинетическое исследование на пожилых пациентах ( $\geq 65$  лет) показало, что при дозе 25 мг средняя AUC и средняя C<sub>max</sub> были в 4 раза и в 13 раз выше у пациентов  $\geq 75$  лет в сравнении с пациентами <75 лет. Общее количество пациентов, получавших 50 мг, было слишком маленьким, чтобы сделать какое-либо заключение. Коррекции дозы у пожилых людей не требуется.

#### Этническая группа

Нет данных о влиянии расы на фармакокинетику агомелатина.

### **5.3 Доклинические данные безопасности**

При однократном и повторном введении высоких доз у мышей, крыс и обезьян наблюдался седативный эффект.

У грызунов отмечалось выраженное индуцирование CYP2B, а также умеренное индуцирование CYP1A и CYP3A при дозировках от 125 мг/кг/день, тогда как у обезьян индуцирование CYP2B и

СУРЗА было слабым при дозировке 375 мг/кг/день. В ходе исследований токсичности повторных доз гепатотоксичности у грызунов и обезьян отмечено не было.

Агомелатин проникает в плаценту и плод у вынашивающих крыс.

Исследования токсичности репродукции у крыс и кроликов не показали эффекта агомелатина на фертильность, развитие плода, пре- и постнатальное развитие.

С агомелатином был проведен полный комплекс стандартных исследований генотоксичности *in vitro* и *in vivo*, который показал отсутствие мутагенного и кластогенного потенциала агомелатина.

В ходе исследований канцерогенности агомелатин приводил к учащению случаев опухолей печени у крыс и мышей при дозах как минимум в 110 раз превышавших терапевтическую дозу. Опухоли печени, вероятнее всего, связаны с индуцированием ферментов, характерных для грызунов. Частота возникновения доброкачественных фиброаденом груди, замеченная у крыс, увеличивалась при высоких экспозициях (в 60 раз превышающих терапевтическую дозу), но оставалась в пределах того, что наблюдается у контрольных животных.

Фармакологические исследования безопасности не выявили воздействия агомелатина на ток HERG (human Ether à-go-go Related Gene) или на потенциал воздействия клеток Пуркинье у собак. У мышей и крыс при внутрибрюшинном введении в дозах до 128 мг/кг агомелатин не показал проконвульсивных свойств.

Никакого эффекта агомелатина на поведение, зрительную и репродуктивную функции у молодых особей животных обнаружено не было. Было слабое не зависящее от дозы снижение веса, относящееся к фармакологическим свойствам, и некоторые несущественные эффекты на репродуктивные пути самцов без повреждения деятельности репродуктивной функции.

## **6 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

### **6.1 Перечень вспомогательных веществ**

Центральная часть таблетки:

- Лактоза моногидрат
- Кукурузный крахмал
- Повидон К 30
- Натрия крахмалгликолят (тип А)
- Стеариновая кислота
- Магния стеарат
- Кремния диоксид коллоидный безводный

Пленочное покрытие:

- Гипромеллоза
- Железа оксид, желтый (Е 172)
- Глицерол
- Макрогол 6000
- Магния стеарат
- Титана диоксид (Е171)

Печатные чернила, содержащие щеллак, пропиленгликоль и индиготиновый (Е132) алюминиевый лак.

### **6.2 Несовместимость**

Не применимо.

### **6.3 Условия хранения и срок годности**

Срок годности 3 года.

Хранить в недоступном для детей месте.

Не принимать Мелитор по истечении срока годности, указанного на картонной пачке и контурной ячейковой упаковке. При указании срока годности имеется в виду последний день указанного месяца.

Хранить при температуре не выше 30°C.

Не спускать лекарства в канализацию и не выбрасывать с бытовыми отходами. Спросите у фармацевта, как избавиться от лекарств, прием которых закончен. Эти меры направлены на защиту окружающей среды.

#### **6.4 Упаковка**

Контурная ячейковая упаковка (алюминий/ПВХ) в картонной пачке (календарь).

Пачки содержат 7, 14, 28, 42, 56, 84 и 98 таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

Пачки, содержащие 100 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, для использования в больницах.

Не все расфасовки могут иметься в продаже.

#### **6.5 Особые указания по утилизации**

Специальных требований по утилизации нет.

#### **Условия отпуска**

По рецепту.

### **7 ИНФОРМАЦИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ (ЗАЯВИТЕЛЕ)**

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

France (Франция)

#### **Изготовитель**

Les Laboratoires Servier Industrie

905, route de Saran

45520 Gidy

France - Франция

и

Servier (Ireland) Industries Ltd

Gorey road

Arklow - Co. Wicklow – Ireland - Ирландия

### **8 ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**