

ДОДАТОК 1

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Вальдоксан 25 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою

2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 25 мг агомелатину.

Допоміжні речовини з відомими ефектами

Кожна таблетка містить 61,8 мг лактози (у формі моногідрату).

Повний перелік допоміжних речовин наведений у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетка, вкрита плівковою оболонкою (таблетка).

Таблетка, вкрита плівковою оболонкою оранжево-жовтого кольору, довгастої форми, довжиною 9,5 мм, шириною 5,1 мм, з блакитним друком логотипу компанії з одного боку.

4. КЛІНІЧНА ІНФОРМАЦІЯ

4.1. Терапевтичні показання

Вальдоксан показаний для лікування великих депресивних епізодів у дорослих.

4.2. Дози та спосіб застосування

Дозування

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

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

При прийнятті рішення щодо збільшення дози слід ураховувати зростання ризику підвищення рівня трансаміназ. Збільшення дози до 50 мг необхідно проводити на індивідуальній основі для кожного пацієнта після оцінки показника «користь/ризик» із обов'язковим проведенням печінкових проб.

Усім пацієнтам необхідно проводити печінкові проби до початку лікування. Лікування не слід розпочинати, якщо рівень трансаміназ перевищує верхню межу норми у 3 рази (див. розділи 4.3 та 4.4).

Під час лікування необхідно періодично контролювати рівень трансаміназ: приблизно через 3 тижні, 6 тижнів (завершення гострої фази), через 12 тижнів та 24 тижні (завершення фази підтримувальної терапії) і надалі за наявності клінічних показань (див. розділ 4.4). Лікування слід припинити, якщо рівень трансаміназ втричі перевищить верхню межу норми (див. розділи 4.3 та 4.4). При збільшенні дози слід знову провести печінкові тести з тією ж частотою, що й на початку лікування.

Тривалість лікування

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

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

У пацієнтів можуть спостерігатися симптоми відміни після припинення прийому антидепресантів групи СІЗЗС/ІЗЗСН. Необхідно звернутися до діючих Коротких Характеристик лікарських засобів СІЗЗС/ІЗЗСН з приводу припинення лікування, з метою уникнення цих симптомів. Терапію агомелатином можна розпочати відразу паралельно зі зниженням дози антидепресанту (див. розділ 5.1).

Припинення лікування

У разі прийняття рішення щодо припинення лікування потреби в поступовому зниженні дози немає.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Безпека та ефективність агомелатину (25-50 мг/добу) були доведені для пацієнтів літнього віку з депресією (< 75 років). У групі пацієнтів віком ≥ 75 років не було отримано достовірних результатів. Тому пацієнтам цієї вікової групи не слід застосовувати агомелатин (див. розділи 4.4 та 5.1). Потреби в корекції дози залежно від віку немає (див. розділ 5.2).

Пацієнти з порушенням функції нирок

У пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок релевантних змін фармакокінетичних параметрів агомелатину не спостерігалось. Однак кількість клінічних даних щодо застосування агомелатину у пацієнтів із депресією та порушенням функції нирок тяжкого або помірного ступеня є обмеженою. Отже таким пацієнтам агомелатин слід призначати з обережністю.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Застосування агомелатину протипоказано пацієнтам із порушенням функції печінки (див. розділи 4.3, 4.4 та 5.2).

Діти та підлітки

Дослідження з вивчення безпеки та ефективності агомелатину для лікування великих депресивних епізодів у дітей віком від 2 років та старше ще не проводились. Дані відсутні (див. розділ 4.4). Дані щодо релевантного застосування Вальдоксану для лікування великих депресивних епізодів у дітей від народження до до 2 років немає.

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

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

4.3. Протипоказання

Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої допоміжної речовини препарату, наведених у розділі 6.1.

Порушення функції печінки (цироз печінки або активна фаза захворювання печінки) або підвищення рівня трансаміназ більше ніж у 3 рази від верхньої межі показників норми (див. розділи 4.2. та 4.4.).

Застосування у комбінації з сильнодіючими інгібіторами СYP1A2 (флувоксамін, ципрофлоксацин) (див. розділ 4.5).

4.4. Особливі застереження та запобіжні заходи щодо застосування

Моніторинг функції печінки

При застосуванні агомелатину в післяреєстраційному періоді повідомлялося про виникнення в пацієнтів випадків порушення функції печінки, включаючи печінкову недостатність (повідомлялося

про поодинокі випадки з фатальними наслідками або трансплантацією печінки в пацієнтів із факторами ризику порушення функції печінки), підвищення рівня печінкових ферментів більше ніж у 10 разів порівняно з верхньою межею норми, гепатит і жовтяницю (див. розділ 4.8). Більшість із них виникла протягом перших місяців лікування. Пошкодження печінки носить переважно гепатоцелюлярний характер з поверненням до норми рівня сироваткових трансаміназ при припиненні застосування агомелатину.

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

- *До початку лікування*

Пацієнтам із такими факторами ризику порушення функції печінки, як ожиріння/надлишкова вага/неалкогольний жировий гепатоз печінки, цукровий діабет, порушення, пов'язані з вживанням алкоголю, та/або зловживання алкоголем, або пацієнтам, які застосовують супутні лікарські засоби, що можуть зумовити виникнення порушень функції печінки, лікування Вальдоксаном призначають тільки після ретельної оцінки користі та ризику від застосування.

До початку лікування всім пацієнтам необхідно проводити печінкові проби та терапію не слід розпочинати в пацієнтів із початковим рівнем аланінамінотрансферази (АЛТ) та/або аспартатамінотрансферази (АСТ), що перевищує верхню межу норми в 3 рази (див. розділ 4.3). Пацієнтам із підвищеним рівнем трансаміназ до початку лікування (за умови підвищення рівня трансаміназ не більше ніж у 3 рази від верхньої межі норми) Вальдоксан слід застосовувати з обережністю.

- Частота проведення печінкових проб:

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

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

- *Протягом періоду лікування*

Застосування препарату Вальдоксан слід негайно припинити, якщо:

- у пацієнта розвинулися симптоми потенційного порушення функції печінки (такі як темна сеча, випорожнення світлого кольору, пожовтіння шкіри/очей, біль у верхній правій частині живота, нові випадки виникнення тривалої втоми нез'ясованої етіології);
- рівень сироваткових трансаміназ перевищує верхню межу норми у 3 рази.

Після припинення прийому Вальдоксану необхідно повторити проведення печінкових тестів, доки показники сироваткових трансаміназ не нормалізуються.

Застосування у дітей та підлітків

Вальдоксан не рекомендовано для лікування депресії у пацієнтів віком до 18 років у зв'язку з обмеженою кількістю даних щодо ефективності та безпеки препарату Вальдоксан у цій цільовій групі. У клінічних дослідженнях за участю дітей і підлітків при застосуванні інших антидепресантів виникнення суїцидальної поведінки (суїцидальні спроби та суїцидальні думки) і ворожого ставлення (переважно агресія, опозиційна поведінка та гнів) спостерігалось частіше, порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо. (див. розділ 4.2).

Пацієнти літнього віку

Ефекту від застосування агомелатину в пацієнтів віком ≥ 75 років доведено не було, тому пацієнтам цієї вікової групи не слід застосовувати агомелатин (див. розділи 4.2 та 5.1).

Пацієнти літнього віку з деменцією

Вальдоксан не слід застосовувати для лікування великих депресивних епізодів у пацієнтів літнього віку з деменцією, оскільки безпеку й ефективність Вальдоксану в цій групі пацієнтів встановлено не було.

Біполярний розлад/манія/гіпоманія

Вальдоксан слід застосовувати з обережністю для лікування пацієнтів із наявністю в анамнезі біполярного розладу, манії або гіпоманії, та його необхідно відмінити в разі виникнення в пацієнта маніакальних симптомів (див. розділ 4.8).

Суїцид/суїцидальні думки

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

Пацієнти із наявністю в анамнезі суїцидальних проявів, а також пацієнти, у яких відзначається високий рівень суїцидального мислення перед початком лікування, є групою підвищеного ризику суїцидальних думок або суїцидальних спроб і повинні перебувати під ретельним наглядом під час лікування. Мета-аналіз плацебо-контрольованих клінічних досліджень антидепресантів за участю дорослих пацієнтів із психічними розладами показав підвищення ризику суїцидальної поведінки при застосуванні антидепресантів порівняно з плацебо у групі пацієнтів віком до 25 років. Під час лікування, особливо на ранніх етапах та після зміни дозування, необхідно здійснювати ретельний нагляд за пацієнтами, зокрема тими, які відносяться до групи високого ризику. Пацієнтів (та осіб, які піклуються про них) слід попередити про необхідність відстеження будь-яких ознак клінічного погіршення, виникнення суїцидальної поведінки або думок і незвичних змін у поведінці, а також негайного звернення до лікаря при наявності цих симптомів.

Застосування в комбінації з інгібіторами CYP1A2 (див. розділи 4.3 та 4.5)

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

Непереносимість лактози

До складу Вальдоксану входить лактоза. Пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, недостатністю лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід приймати цей препарат.

Вміст натрію

Вальдоксан містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) у таблетці, що означає, що препарат вважається «без натрію».

4.5. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій

Можливі види взаємодії агомелатину

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

Флувоксамін, сильнодіючий інгібітор CYP1A2 та помірний інгібітор CYP2C9, значно інгібує метаболізм агомелатину, що призводить до 60-кратного (у діапазоні 12-412) збільшення концентрації агомелатину.

Таким чином, одночасне застосування Вальдоксану із сильнодіючими інгібіторами CYP1A2 (флувоксамін, ципрофлоксацин) протипоказане.

Комбінація агомелатину з естрогенами (помірні інгібітори CYP1A2) призводить до підвищення концентрації агомелатину в декілька разів. Незважаючи на те, що при одночасному застосуванні агомелатину з естрогенами у 800 пацієнтів не було виявлено будь-якого особливого сигналу з безпеки, призначати агомелатин з іншими помірними інгібіторами CYP1A2 (пропранолол, еноксацин) слід з обережністю до одержання більшого досвіду застосування вищезазначеної комбінації (див. розділ 4.4).

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

Паління стимулює індукцію CYP1A2 та зменшує біодоступність агомелатину, особливо в затятих курців (≥ 15 сигарет/день) (див. розділ 5.2).

Здатність агомелатину впливати на інші лікарські засоби

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

Інші лікарські засоби

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

Алкоголь

Не рекомендується вживати алкоголь та приймати агомелатин.

Електрошокова терапія (ЕШТ)

Досвід застосування агомелатину одночасно з ЕШТ відсутній. Дослідження на тваринах не виявили властивостей агомелатину підвищувати судомну готовність (див. розділ 5.3). Таким чином, малоймовірно, що ЕШТ у комбінації з агомелатином може призвести до будь-якого клінічно значущого ускладнення.

Діти та підлітки

Дослідження з взаємодії проводились тільки за участю дорослих пацієнтів.

4.6. Фертильність, вагітність та годування груддю

Вагітність

Дані щодо застосування агомелатину вагітними жінками відсутні або обмежені (менше 300 випадків спостереження). Дослідження на тваринах не виявили прямих чи непрямих шкідливих ефектів агомелатину на перебіг вагітності, розвиток ембріона/плода, пологи або постнатальний розвиток. (див. розділ 5.3). З метою попередження будь-яких ризиків бажано уникати застосування Вальдоксану під час вагітності.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає агомелатин/метаболіти в грудне молоко. Наявні фармакодинамічні/токсикологічні дані, одержані при проведенні досліджень на тваринах, продемонстрували, що агомелатин/метаболіти проникають у грудне молоко (див. розділ 5.3). Ризик для новонароджених/немовлят виключати не можна. Рішення щодо припинення годування груддю або припинення/утримання від терапії Вальдоксаном слід приймати, враховуючи користь від годування груддю для дитини та користь від лікування для матері.

Фертильність

Дослідження з репродуктивності на тваринах показали відсутність впливу агомелатину на фертильність (див. розділ 5.3).

4.7. Вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами

Агомелатин має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами.

Однак враховуючи, що запаморочення та сонливість є частими побічними реакціями препарату, пацієнтів слід попередити бути уважними щодо їх здатності керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

4.8. Побічні реакції

Резюме профілю безпеки

Побічні реакції зазвичай виникали під час перших 2 тижнів лікування та були слабо або помірно виражені. Найчастішими побічними реакціями були головний біль, нудота та запаморочення. Ці побічні реакції зазвичай мали тимчасовий характер і, як правило, не призводили до припинення терапії.

Перелік побічних реакцій, наведений у таблиці

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

Побічні реакції перелічено нижче з такою частотою виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не може бути визначена за наявними даними). Частота не була скоригована у порівнянні до групи плацебо.

Класифікація за системами органів	Частота	Побічна реакція
З боку психіки	Часто	Тривожність
		Незвичні сновидіння*
	Нечасто	Суїцидальні думки чи поведінка (див. розділ 4.4)
		Ажитація та пов'язані з нею симптоми* (такі як дратівливість і неспокій)
		Агресивність*
		Манія/гіпоманія* Ці симптоми можуть бути обумовлені відповідним захворюванням (див. розділ 4.4)
	Жахливі сновидіння*	

		Сплутаність свідомості*
	Рідко	Галюцинації*
З боку нервової системи	Дуже часто	Головний біль
		Запаморочення
	Часто	Сонливість
		Безсоння
		Мігрень
	Нечасто	Парестезія
Синдром неспокійних ніг*		
Рідко	Акатизія*	
З боку органів зору	Нечасто	Нечіткість зору
З боку органів слуху та вестибулярного апарату	Нечасто	Дзвін у вухах*
З боку шлунково-кишкового тракту	Часто	Нудота
		Діарея
		Запор
		Біль в абдомінальній ділянці живота
		Бльовання*
З боку гепатобіліарної системи	Часто	Підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) та/або аспартатамінотрансферази (АСТ) (у клінічних дослідженнях підвищення рівня АЛТ та/або АСТ більше ніж у 3 рази від верхньої межі норми спостерігалось у 1,2 % пацієнтів, які отримували агомелатин у дозі 25 мг/добу, та у 2,6 % пацієнтів, які отримували агомелатин у дозі 50 мг/добу, порівняно з 0,5 % пацієнтів, що отримували плацебо)
		Нечасто
	Рідко	Гепатит
		Підвищення рівня лужної фосфатази* (більше ніж у 3 рази від верхньої межі норми)
		Печінкова недостатність* (1)
З боку шкіри і підшкірної клітковини	Нечасто	Гіпергідроз
		Екзема
		Свербіж*
		Кропив'янка*
	Рідко	Еритематозні висипання
		Набряк обличчя та ангіоневротичний набряк*
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	Часто	Біль у спині
	Нечасто	Міалгія*
З боку сечовидільної системи	Рідко	Затримка сечовипускання*
Загальні розлади та реакції в місці введення	Часто	Втома

Результати лабораторних досліджень	Часто	Збільшення маси тіла*
	Нечасто	Зменшення маси тіла*

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

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

Звіт про підозрювані побічні реакції

Звітування про підозрювані побічні реакції у післяреєстраційному періоді лікарського засобу є важливим. Це дозволяє вести безперервний моніторинг співвідношення користі/ризиків застосування препарату. Спеціалісти в галузі охорони здоров'я зобов'язані повідомляти через про будь-які підозрілі побічні ефекти через департамент моніторингу небажаних ефектів лікарських засобів Бюро реєстрації лікарських засобів, медичних виробів та біоцидних продуктів

Алеї Єрусалимські 181С

02-222 Варшава

Тел.: + 48 22 49 21 301

Факс: + 48 22 49 21 309

Вебсайт: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9. Передозування

Симптоми

Існує обмежена кількість даних щодо випадків передозування агомелатином. При передозуванні агомелатином повідомлялось про виникнення болю в епігастральній ділянці, сонливості, втоми, ажитації, тривожного стану, напруженості, запаморочення, ціанозу або нездужання.

Було зафіксовано 1 випадок прийому 2450 мг агомелатину – одужання настало спонтанно без кардіоваскулярних та біологічних відхилень.

Лікування

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

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1. Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: Психоаналептики, інші антидепресанти, АТС код: N06AX22.

Механізм дії

Агомелатин – мелатонінергічний агоніст МТ₁- та МТ₂-рецепторів і антагоніст 5-НТ_{2c}-рецепторів. Дослідження, в рамках яких вивчалось зв'язування агомелатину з рецепторами, продемонстрували, що агомелатин не впливає на захоплення моноамінів і не має спорідненості з α - та β -адренергічними, гістамінергічними, холінергічними, допамінергічними та бензодіазепіновими рецепторами.

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

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

Фармакодинамічні ефекти

В експериментальних дослідженнях на тваринах агомелатин продемонстрував антидепресивний ефект на валідованих моделях депресії (тест безвихідності, відчаю, хронічного легкого стресу), а також на моделях із десинхронізацією циркадних ритмів і моделях, пов'язаних зі стресом і тривожністю. При застосуванні в людини агомелатин ресинхронізує циркадні ритми; він відновлює фазність сну, спричиняє зниження температури тіла та сприяє секреції мелатоніну.

Клінічна ефективність та безпека

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

Було проведено десять плацебо-контрольованих досліджень для оцінки ефективності агомелатину при короткостроковому застосуванні у дорослих пацієнтів з наявністю депресивних епізодів та рекурентних депресивних розладів, з фіксованим дозуванням та/або титрацією дозування. Наприкінці лікування (упродовж 6-8 тижнів) агомелатин показав статистично значущі переваги при застосуванні у дозі 25-50 мг у шести з десяти короткострокових подвійних плацебо-контрольованих досліджень. Показники первинної кінцевої точки оцінювались за результатами змін за шкалою HAMD-17 порівняно з початковим рівнем. Два дослідження не виявили різниці порівняно з плацебо, в якому активний препарат порівняння пароксетин або флуоксетин продемонстрував різницю порівняно з плацебо. Прямого порівняння агомелатину з пароксетином та флуоксетином не проводилось, так як ці препарати порівняння додавались з метою забезпечення чутливості аналізу досліджень. У двох інших дослідженнях було неможливим зробити висновки, тому що активні препарати порівняння пароксетин або флуоксетин не показали різниці з плацебо. Однак, у цих дослідженнях не дозволялося збільшення початкової дози агомелатину, пароксетину або флуоксетину, навіть якщо відповідь на лікування була неадекватною.

Ефективність агомелатину було також продемонстровано в пацієнтів з більш тяжкою депресією (початковий загальний бал за шкалою HAM-D ≥ 25) за результатами всіх позитивних плацебо-контрольованих досліджень.

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

У шести із семи досліджень із вивчення ефективності агомелатину у гетерогенних популяціях дорослих пацієнтів із депресією було продемонстровано більш високу (2 дослідження) або не нижчу (4 дослідження) ефективність агомелатину порівняно з терапією селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну/ інгібіторами зворотного захоплення серотоніну-норепінефрину (СИЗС/ІЗСН) (сертралін, есциталопрам, флуоксетин, венлафаксин або дулоксетин).

Антидепресивний ефект первинної, або вторинної кінцевих точок оцінювався за шкалою HAMD-17. Довготривалу антидепресивну ефективність агомелатину було продемонстровано в дослідженні з вивчення запобігання виникнення релапсів. Пацієнти відкритого дослідження, які відповіли на лікування агомелатином 25-50 мг один раз на добу протягом 8/10 тижнів гострої фази, були рандомізовані до групи агомелатину 25-50 мг один раз на добу або до групи плацебо на наступні 6 місяців лікування. За результатами впливу на первинну кінцеву точку – запобігання виникнення релапсів депресії, що вимірювалась часом до виникнення релапсу, агомелатин у дозі 25-50 мг на день показав статистично достовірну перевагу порівняно з плацебо ($p=0,0001$). Частота виникнення релапсів протягом 6 місяців подвійно сліпого спостереження складала 22 % та 47 % для агомелатину та плацебо, відповідно.

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

Спеціальне порівняльне дослідження, в якому оцінювалась сексуальна дисфункція у пацієнтів у стабільній ремісії, продемонструвало, що при застосуванні агомелатину є числова тенденція (статистично недостовірна) щодо меншого виявлення появи значущої сексуальної дисфункції порівняно з венлафаксином (за результатами оцінки по шкалі SEXFX, настання збудження, оргазму). Об'єднаний аналіз досліджень за оціночною шкалою ASEX (Arizona Sexual Experience Scale) продемонстрував, що застосування препарату Вальдоксан не асоціювалось із сексуальною

дисфункцією. У здорових добровольців агомелатин зберігав сексуальну функцію при порівнянні з пароксетином.

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

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

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

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

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

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

Діти та підлітки

Європейська агенція з лікарських засобів (ЕМА) відклала дію зобов'язання щодо надання результатів досліджень агомелатину, проведених за участю однієї або більше груп педіатричної популяції при лікуванні великих депресивних епізодів (див. розділ 4.2).

5.2. Фармакокінетичні властивості

Всмоктування й біодоступність

Агомелатин швидко й добре (≥ 80 %) всмоктується після перорального застосування. Абсолютна біодоступність є низькою (< 5 % при пероральному застосуванні в терапевтичній дозі); індивідуальна варіабельність є значною. Біодоступність у жінок вища порівняно з чоловіками. Біодоступність підвищується при застосуванні пероральних контрацептивів і зменшується в курців. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається протягом 1-2 годин.

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

Прийом їжі (звичайної або із високим вмістом жирів) не впливає на біодоступність або на рівень всмоктування. Варіабельність збільшується при прийомі їжі з високим вмістом жирів.

Розподіл у тканинах

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

Біотрансформація

Після перорального застосування агомелатин швидко метаболізується, переважно печінковими ферментами CYP1A2; ізоферменти CYP2C9 та CYP2C19 теж беруть участь у метаболізмі, але їх вклад незначний.

Основні метаболіти, гідроксильований і диметильований агомелатин, є неактивними та швидко кон'югуються й виводяться із сечею.

Виведення

Виведення з організму є швидким, період напіввиведення із плазми крові становить у середньому 1-2 години. Кліренс високий (приблизно 1,100 мл/хв) і переважно метаболічний.

Виводиться переважно із сечею (80 %) у вигляді метаболітів, у той час як кількість виведеної із сечею діючої речовини у незміненому вигляді є незначною.

Фармакокінетика не змінюється після багатократного застосування.

Пацієнти з порушенням функції нирок

У пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок релевантних змін фармакокінетичних параметрів агомелатину не спостерігалось (n = 8, одноразова доза 25 мг), але пацієнтам із порушенням функції нирок тяжкого або помірного ступеня агомелатин слід призначати з обережністю через обмежену кількість клінічних даних в цій групі пацієнтів (див. розділ 4.2.).

Пацієнти з порушенням функції печінки

Спеціальне дослідження за участю пацієнтів із цирозом печінки, хронічним порушенням функції печінки легкого або помірного ступеня (типу А та В за класифікацією Чайлда-П'ю) продемонструвало збільшення (у 70 та 140 разів, відповідно) концентрації агомелатину, який застосовували в дозі 25 мг, порівняно з такою у добровольців відповідного віку, ваги та звичкою палити без порушення функції печінки (див. розділи 4.2, 4.3 та 4.4).

Пацієнти літнього віку

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

Етнічні групи

Дані щодо особливостей фармакокінетики агомелатину залежно від расової належності відсутні.

5.3. Доклінічні дані з безпеки

Седативний ефект спостерігався у щурів, мишей та мавп після одноразового та повторного застосування високих доз.

У щурів помітна індукція CYP2B, помірна індукція CYP1A та CYP3A відзначалася, починаючи із застосування 125 мг/кг/добу, у мавп відзначалася слабка індукція CYP2B та CYP3A при застосуванні 375 мг/кг/добу. При дослідженні з повторним введенням (дослідження з токсичності) гепатотоксичність у гризунів та мавп не відзначалась.

Агомелатин проходить крізь плаценту та попадає у плід вагітного щура.

Дослідження щодо впливу на репродуктивну функцію щурів та кроликів показали, що агомелатин не впливає на фертильність, розвиток ембріона й плода, а також на пре- і постнатальний розвиток. Стандартні дослідження генотоксичності *in vitro* та *in vivo* довели, що агомелатин позбавлений мутагенного і кластогенного потенціалу.

У дослідженнях канцерогенності агомелатин у дозі більше терапевтичної мінімум у 110 разів викликав підвищення частоти випадків розвитку пухлин печінки у щурів та мишей. Пухлини печінкової залози були більш пов'язані з індукцією ензимів, специфічних для гризунів. Випадки виникнення доброякісної фіброаденоми молочної залози спостерігалися у щурів, частота збільшувалася при застосуванні великих доз (у 60 разів вище терапевтичної), але залишалася у межах, що спостерігались у контрольній групі.

Фармакологічні дослідження з безпеки показали відсутність ефекту агомелатину на hERG-потік (human Ether a-go-go Related Gene) або на потенціал дії клітин Пуркіньє у собак.

Агомелатин не виявив проконвульсивних властивостей у дозуванні включно до 128 мг/кг у мишей та щурів.

Впливу агомелатину на поведінку, зорову та репродуктивну функції молодих тварин не відмічалось. Спостерігались помірно зменшення маси тіла, яке не залежало від дозування та було пов'язане з фармакологічними властивостями, та деякі незначні ефекти на чоловічий репродуктивний тракт без будь-яких порушень репродуктивної діяльності.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ

6.1. Допоміжні речовини

Ядро таблетки:

- лактози моногідрат
- крохмаль кукурудзяний
- повідон (K30)
- натрію крохмальгліколят тип А
- кислота стеаринова
- магнію стеарат
- кремнію діоксид колоїдний безводний.

Плівкова оболонка:

- гіпромелоза
- заліза оксид жовтий (E 172)
- гліцерин
- макрогол (6000)
- магнію стеарат
- титану діоксид (E 171).

Відбиток чорнилом містить шелак, пропіленгліколь та алюмінієвий лак індигодин (E 132).

6.2. Основні випадки несумісності

Не застосовано.

6.3. Термін придатності

3 роки.

6.4. Особливі запобіжні заходи при зберіганні

Даний лікарський засіб не потребує особливих умов зберігання.

6.5. Тип та вміст первинної упаковки

Блістер з алюмінієвої фольги та ПВХ-плівки у коробці з картону пакувального.
По 14, 28, 42, 56, 84 та 98 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, в упаковці.
Календарна упаковка – 100 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.
Не всі види фасування можуть бути виведені на ринок для реалізації.

6.6. Спеціальні заходи безпеки при поводженні з невикористаним лікарським засобом або відходами лікарського засобу.

Не потребує спеціальних заходів при утилізації.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Le Laboratoire Serv'e
50 rue Карно
92284 Сюрен седекс
Франція

8. НОМЕР МАРКЕТИНГОВОГО ДОЗВОЛУ

EU/1/08/499/002
EU/1/08/499/003
EU/1/08/499/005
EU/1/08/499/006
EU/1/08/499/007
EU/1/08/499/008

9. ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ/ПЕРЕРЕЄСТРАЦІЇ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Дата першої реєстрації: 19 лютого 2009 р.
Дата останньої перереєстрації: 12 грудня 2018 р.

10. ДАТА ОСТАННЬОГО ПЕРЕГЛЯДУ

07/05/2020

Детальна інформація про цей лікарський засіб наявна на сайті ЕМА Agency
<http://www.ema.europa.eu/>.