

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата АГОМЕЛАТИН

Регистрационный номер: ЛП-007699

Торговое наименование: Агомелатин

Международное непатентованное наименование: Агомелатин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка содержит:

Действующее вещество: агомелатин - 25,00 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) - 61,84 мг, крахмал кукурузный - 26,00 мг, повидон-К30 - 9,10 мг, карбоксиметилкрахмал натрия - 3,90 мг, стеариновая кислота - 2,80 мг, магния стеарат - 1,30 мг, кремния диоксид коллоидный - 0,26 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза - 3,00 мг, титана диоксид - 0,82 мг, макрогол-4000 - 0,50 мг, краситель железа оксид желтый - 0,18 мг.

Описание: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до коричнево-желтого цвета. На поперечном разрезе таблетки видны два слоя: ядро белого или почти белого цвета и пленочная оболочка.

Фармакотерапевтическая группа: антидепрессант

Код АТХ: N06AX22

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Агомелатин – агонист мелатонинергических рецепторов МТ₁ и МТ₂ и антагонист серотониновых 5-HT2C-рецепторов. Агомелатин представляет собой антидепрессант, активный на валидированных моделях депрессии (тест приобретенной беспомощности, тест отчаяния, хронический стресс умеренной выраженности), равно как и на моделях в десинхронизацией циркадных ритмов, а также в экспериментальных ситуациях тревоги и стресса. Было показано, что агомелатин не влияет на цикл моноаминов и не имеет сродства к альфа-, бета-адренергическим, гистаминергическим, холинергическим, допаминергическим и бензодиазепиновым рецепторам.

Агомелатин усиливает высвобождение дофamina и норадреналина, в особенности в области префронтальной коры головного мозга и не влияет на концентрацию вентлоктоного серотонина. В опытах на животных с десинхронизацией циркадных ритмов было показано, что агомелатин восстанавливает синхронизацию циркадных ритмов посредством стимуляции мелатониновых рецепторов.

Агомелатин способствует восстановлению нормальной структуры сна, снижению температуры тела и выделению мелатонина.

Показана эффективность краткосрочного применения агомелатина (терапия 6-8 недель) в дозах 25-50 мг у пациентов с большими депрессивными эпизодами. Также показана эффективность агомелатина у пациентов с более тяжелыми формами депрессивного расстройства (оценка по шкале Гамильтона ≥ 25). Агомелатин был также эффективен при изначально высоких уровнях тревоги, равно как и при сочетании тревожных и депрессивных расстройств. Подтвержден поддерживающий антидепрессивный эффект агомелатина (при продолжительности исследования 6 месяцев) в дозе 25-50 мг один раз в сутки. Результаты исследования подтвердили противорецидивную эффективность агомелатина, которая оценивалась по времени наступления рецидива заболевания (р = 0,0001). Частота развития рецидива в группе пациентов, принимавших агомелатин, составила 22%, в группе плацебо – 47%. Эффективность агомелатина была продемонстрирована в 6 из 7 клинических исследований (преимущественно 2 исследования), или сопоставимая эффективность (4 исследования) в гетерогенных популяциях взрослых пациентов с депрессией, по сравнению с СИОЗС/СИОЗСН (селективными ингибиторами обратного захвата серотонина/ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина) (сертралин, эсциталопрам, флуоксетин, венлафаксин или дулоксетин). Антидепрессивный эффект оценивался по шкале Гамильтона (17-пунктовая версия) либо как первичная, либо как вторичная конечная точка.

Агомелатин не оказывал отрицательного воздействия на внимательность и память, у пациентов с депрессией агомелатин в дозе 25 мг увеличивал продолжительность фазы медленного сна без изменения количества и продолжительности фаз быстрого сна. Прием агомелатина в дозе 25 мг также способствовал более быстрому наступлению сна со снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и ухудшению качества сна (начиная с первой недели лечения); при этом заторможенности и дневное время не отмечается. На фоне применения агомелатина отмечена тенденция к снижению частоты сексуальной дисфункции (влияние на возбуждение и оргазм).

Применение агомелатина не оказывает влияние на ЧСС и артериальное давление, не вызывает сексуальных нарушений, не вызывает синдрома «отмены» (даже при резком прекращении лечения) и синдрома «привыкания». Эффективность агомелатина в дозе 25-50 мг один раз в сутки подтверждена у пациентов с депрессией пожилого возраста моложе 75 лет в ходе 8-недельного клинического исследования. У пациентов в возрасте 75 лет и старше нет подтвержденных данных о наличии существенного эффекта.

Переносимость агомелатина у пожилых пациентов сопоставима с таковой у молодых пациентов. В ходе проведения 3-недельного клинического исследования с участием пациентов с большим депрессивным расстройством и недостаточным терапевтическим эффектом от применения пароксетина (СИОЗС) или венлафаксина (СИОЗСН), при переходе с терапии данными антидепрессантами на лечение агомелатином наблюдался синдром «отмены». Синдром «отмены» появлялся как после одномоментного прекращения лечения назначенными ранее СИОЗС/СИОЗСН, так и при их постепенной отмене, что могло быть ошибочно принято за проявление низкой эффективности агомелатина на начальном этапе лечения.

Количество пациентов, у которых через неделю после отмены СИОЗС/СИОЗСН наблюдался хотя бы один симптом, связанный с синдромом «отмены», было ниже в группе пациентов с длительным снижением дозировки (постепенное снижение дозы СИОЗС/СИОЗСН в течение 2 недель), чем в группе с быстрым снижением дозировки (постепенное снижение дозы СИОЗС/СИОЗСН в течение 1 недели), или чем при одномоментной отмене: 56,1%, 62,6% и 79,8% соответственно.

Фармакокинетика

Всасывание и биодоступность

После приема внутрь агомелатин быстро (≥ 80%) всасывается. Максимальная концентрация (С_{max}) в плазме крови достигается через 1-2 часа после приема внутрь. Абсолютная биодоступность после приема внутрь терапевтической дозы низкая (< 5%); межиндивидуальная вариабельность значительная. Биодоступность у женщин выше, чем у мужчин. Биодоступность увеличивается на фоне применения пероральных контрацептивов и снижается на фоне курения. При применении терапевтических доз С_{max} в плазме крови увеличивается пропорционально дозе. При приеме более высоких доз отмечается более выраженный эффект «первичного прохождения» через печень. Одновременный прием с пищей (как обычной, так и с высоким содержанием жиров) не влияет ни на биодоступность, ни на скорость всасывания. На фоне приема пищи с высоким содержанием жиров межиндивидуальная вариабельность показателей увеличивается.

Распределение

Объем распределения в равновесной фазе составляет порядка 35 л.

Связь с белками плазмы крови – 95% независимо от концентрации агомелатина, возраста или наличия нарушений функции почек. При нарушениях функции печени отмечается двукратное увеличение свободной фракции агомелатина.

Метаболизм

После приема внутрь агомелатин подвергается быстрому окислению, в основном за счет изоферментов CYP1A2 и CYP2C9. Изофермент CYP2C19 также участвует в метаболизме агомелатина, однако его роль менее значима.

Основные метаболиты в виде гидроксилированного и деметилированного агомелатина неактивны, быстро связываются и выводятся почками.

Выведение

Выведение происходит быстро. Период полувыведения из плазмы крови составляет от 1 до 2 часов. Метаболический клиренс составляет около 1100 мл/мин. Выведение в основном происходит почками (80%) в виде метаболитов. Количество неизмененного агомелатина в моче незначительно. При повторном применении препарата кинетика не меняется.

Нарушения функции почек

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью при однократном приеме агомелатина в дозе 25 мг фармакокинетические параметры значимо не изменяются. Из-за ограниченного клинического опыта следует соблюдать осторожность при применении агомелатина у пациентов со средней и тяжелой почечной недостаточностью.

Нарушения функции печени

При применении агомелатина в дозе 25 мг у пациентов со слабо выраженной (класс А по классификации Чайлд-Пью) и умеренной (класс В по классификации Чайлд-Пью) хронической печеночной недостаточностью на фоне цирроза печени было отмечено увеличение его концентрации в плазме крови в 70 и 140 раз, соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами, сопоставимыми по полу, возрасту и отношению к курению, но без печеночной недостаточности.

Пациенты пожилого возраста

При применении агомелатина в дозе 25 мг пациентами пожилого возраста в возрасте 65 лет и старше было отмечено, что средняя АUC (площадь под кривой «концентрация-время») и средняя С_{max} были в 4 раза и в 13 раз, соответственно, выше у пациентов в возрасте 75 лет и старше, по сравнению с пациентами моложе 75 лет. Общее число пациентов, получавших 50 мг агомелатина, было слишком низким, чтобы сделать какие-либо выводы. Коррекции дозы в зависимости от возраста пациента не требуется.

Расовая принадлежность

Отсутствуют данные о расовых различиях фармакокинетических параметров.

Показания к применению

Лечение большого депрессивного расстройства у взрослых

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к агомелатину и/или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата;
- Нарушения функции печени (например, цирроз или заболевание печени в активной фазе) или повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы (ВГН) (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»);
- Одновременное применение мощных ингибиторов изофермента CYP1A2 (таких как флувоксамин, ципрофлоксацин) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- Детский возраст до 18 лет (из-за отсутствия достаточного опыта клинического применения). У детей и подростков на фоне применения других антидепрессантов суицидальное поведение (попытки суицида и суицидальные мысли) и враждебность (преимущественно агрессивность, конфликтное поведение, раздражение) отмечались чаще по сравнению с группой плацебо;
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью: применять у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью при лечении больших депрессивных эпизодов; при одновременном применении агомелатина с умеренными ингибиторами изофермента CYP1A2 (такими как пропранолол, эноксацин); у пациентов с маниакальными или гипоманиакальными эпизодами в анамнезе; у пациентов, в анамнезе которых имелись события, связанные с суицидом, а также у пациентов, имевших суицидальные намерения до начала терапии. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов, злоупотребляющих алкоголем или принимающих препараты, способные вызывать нарушения функции печени.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные о применении агомелатина во время беременности отсутствуют или ограничены (менее 300 исходов беременности).

Исследования на животных не выявили прямых или опосредованных вредных воздействий на течение беременности, развитие эмбриона и плода, родовую деятельность и постнатальное развитие.

В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать применения препарата Агомелатин во время беременности.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли агомелатин в грудное молоко.

В экспериментах на животных было показано, что агомелатин и его метаболиты проникают в молоко лактирующих животных. Риск для новорожденного/ребенка не может быть исключен.

Необходимо оценить значимость грудного вскармливания для ребенка и терапии для матери и принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении применения препарата.

Фертильность

Репродуктивные исследования на крысах и кроликах не показали значимого влияния агомелатина на фертильность.

Способ применения и дозы

Внутри.

Препарат Агомелатин можно принимать независимо от времени приема пищи. Таблетку следует проглатывать целиком, не разжевывая. При пропуске приема очередной дозы препарата, во время следующего приема препарат Агомелатин принимается в обычной дозе (не следует принимать пропущенную дозу).

Рекомендуемая суточная доза – 25 мг (1 таблетка) однократно перед сном. При отсутствии клинической динамики после двухнедельного лечения доза может быть увеличена до 50 мг (2 таблетки по 25 мг) однократно перед сном.

Решение об увеличении дозы должно быть принято с учетом возрастающего риска повышения активности «печеночных» трансаминаз. Любое повышение дозы препарата до 50 мг должно быть сделано на основании оценки соотношения пользы и риска для конкретного пациента и при строгом контроле печеночных проб.

Перед началом терапии функциональные печеночные пробы должны быть проведены у всех пациентов. Терапия не может быть начата у пациентов с активностью «печеночных» трансаминаз более чем в 3 раза превышающей верхнюю границу нормы (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания»). На протяжении лечения функция печени должна контролироваться периодически, приблизительно через 3 недели, приблизительно через 6 недель (окончание купирующего периода терапии), приблизительно через 12 и 24 недели (окончание поддерживающего периода терапии) после начала терапии, и в дальнейшем в соответствии с клинической ситуацией) (см. раздел «Особые указания»). Если активность «печеночных» трансаминаз более чем в 3 раза превышает ВГН, прием препарата Агомелатин следует прекратить (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания»).

При увеличении дозы следует контролировать функцию печени с той же частотой, что и в начале приема препарата.

Продолжительность терапии

Лекарственная терапия депрессии должна проводиться, по крайней мере, в течение 6 месяцев до полного исчезновения симптомов депрессии.

Переход с терапии СИОЗС/СИОЗСН на терапию агомелатином

Возможно развитие синдрома «отмены» после прекращения лечения ранее назначенными СИОЗС/СИОЗСН, необходимо следовать инструкции по медицинскому применению этих препаратов.

Прием препарата Агомелатин может быть начат с 1-го дня постепенного снижения дозы антидепрессантов СИОЗС/СИОЗСН (см. раздел «Фармакодинамика»).

Прекращение лечения

В случае прекращения лечения нет необходимости в постепенном снижении дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Эффективность и безопасность агомелатина (в дозе 25-50 мг в сутки) подтверждена у пациентов с депрессией пожилого возраста моложе 75 лет. У пациентов 75 лет и старше нет подтвержденных данных о наличии существенного эффекта. В связи с этим, препарат Агомелатин не следует применять у пациентов данной возрастной группы (см. разделы «Фармакологические свойства», «Особые указания»). Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется (см. разделы «Фармакологические свойства»).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью значимого изменения фармакокинетических параметров не отмечалось. Опыт применения препаратов агомелатина при больших депрессивных эпизодах у пациентов со средней и тяжелой степенью почечной недостаточности ограничен. При применении препарата Агомелатин у таких пациентов, следует соблюдать осторожность (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата Агомелатин у пациентов с нарушениями функции печени противопоказано (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания», «Фармакокинетика»).

Побочное действие

В клинических исследованиях агомелатин получали 8000 пациентов с депрессией. Побочные эфркты чаще всего были незначительно или умеренно выраженными и наблюдались в первые две недели терапии. Наиболее часто отмечались головная боль, тошнота и головокружение. Обычно побочные эффекты, как правило, были преходящими и, в основном, не требовали отмены терапии.

Ниже приведены данные о побочных эффектах, наблюдавшихся в ходе плацебо-контролируемых и сравнительных клинических исследованиях.

Побочные действия систематизированы относительно каждой из систем органов в зависимости от частоты встречаемости с использованием классификации Всемирной организации здравоохранения: *очень часто* (≥1/10), *часто* (≥1/100), *нечасто* (≥1/1000, <1/100), *редко* (≥1/10000, <1/1000), *очень редко* (<1/10000, включая единичные случаи), *частота неизвестна* (недостаточно данных для оценки частоты развития).

Нарушения со стороны нервной системы: *очень часто* – головная боль; *часто* – головокружение, сонливость, бессонница; *нечасто* – мигрень, парестезия, синдром «беспокойных ног»; *редко* – акатизия*.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: *часто* – тошнота, диарея, запор, боль в животе, рвота*.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: *часто* – повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН у 1,2% пациентов на фоне применения агомелатина в дозе 25 мг в сутки и у 2,6% пациентов при применении агомелатина в дозе 50 мг в сутки, по сравнению с 0,5% на фоне плацебо в клинических исследованиях); *нечасто* – повышение активности γ-глутамилтрансферазы (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН); *редко* – гепатит, повышение активности щелочной фосфатазы * (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН), печеночная недостаточность* (1), желтуха*.

Нарушения со стороны кожных покровов и подкожных тканей: *нечасто* – повышение потоотделение, экзема, кожный зуд*, крапивница*; *редко* – эритематозная сыпь, отек лица и ангионевротический отек (отек Квинке)*.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: *нечасто* - шум в ушах*.

Нарушения со стороны органа зрения: *нечасто* – нечеткость зрения.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: *часто* – боль в спине.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: *редко* – задержка мочи*.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: *часто* – повышенная утомляемость.

Нарушения со стороны психики: *часто* – тревога, необычные сновидения*; *нечасто* – суицидальные мысли или суицидальное поведение (см. раздел «Особые указания»), агитация и связанные с ней симптомы (такие как раздражительность и беспокойство), агрессивность*, ночные кошмары*, маниака/гипомания* (указанные симптомы могут быть также проявлением основного заболевания (см. раздел «Особые указания»)), спутанность сознания*; *редко* – галлюцинации*.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: *часто* – увеличение массы тела*; *нечасто* – снижение массы тела*.

*Оценка частоты нежелательных реакций, выявленных по спонтанным сообщениям, проведена на основании результатов клинических исследований. (1) Сообщалось только о нескольких случаях с летальным исходом или трансплантацией печени у пациентов с ранее имеющимися факторами риска поражения печени.

Передозировка

Данные о передозировке агомелатина ограничены.

Симптомы: сонливость, боль в эпигастрии, беспокойство, слабость, тревога, агитация, напряжение, головокружение, цианоз, недомогание. При приеме пациентом агомелатина в дозе 2450 мг состояние нормализовалось самостоятельно, без нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы или изменения лабораторных показателей.

Лечение: специфического антидота нет. Симптоматическое лечение и контроль в специализированных учреждениях с последующим наблюдением.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Потенциально возможное влияние других лекарственных средств

Агомелатин на 90% метаболизируется в печени с участием изоферментов системы цитохрома P450 1A2 (изофермент CYP1A2) и на 10% - с помощью изоферментов CYP2C9/19. Поэтому любые препараты, метаболизм которых зависит от этих изоферментов, могут увеличивать или снижать биодоступность агомелатина.

Флувоксамин, является мощным ингибитором изофермента CYP1A2 и умеренным ингибитором изофермента CYP2C9 и существенно замедляет метаболизм агомелатина, при этом концентрация агомелатина увеличивается в среднем на 60 (12 - 412) раз. Поэтому одновременное применение агомелатина и сильных ингибиторов изофермента CYP1A2 (таких как флувоксамин, ципрофлоксацин) противопоказано. Одновременное применение агомелатина и *эстрогенов,* которые являются умеренными ингибиторами изофермента CYP1A2, приводит к увеличению концентрации агомелатина в плазме крови в несколько раз. Хотя одновременное применение агомелатина и эстрогенов не сопровождалось ухудшением профиля безопасности проводимой терапии, следует соблюдать осторожность при одновременном применении агомелатина с другими умеренными ингибиторами изофермента CYP1A2 (такими как пропранолол, эноксацин) до накопления достаточного клинического опыта (см. раздел «Особые указания»).

Ридемтилцин, как индуктор всех трех изоферментов, участвующих в метаболизме агомелатина, может снижать биодоступность агомелатина.

Показано, что курение, индуцируя изофермент CYP1A2, снижает биодоступность агомелатина, особенно у пациентов, злоупотребляющих курением (≥ 15 сигарет в сутки) (см. раздел «Фармакокинетика»).

Потенциально возможное влияние агомелатина на другие лекарственные средства

In vivo агомелатин не индуцирует изоферменты системы цитохрома P450. Агомелатин не ингибирует изофермент CYP1A2 *in vivo* и другие изоферменты системы цитохрома P450 *in vitro*.

Поэтому агомелатин не влияет на концентрацию лекарственных средств, метаболизм которых связан с этими изоферментами.

Препараты, в значительной степени связывающиеся с белками плазмы крови

Агомелатин не изменял свободную концентрацию препаратов, которые в значительной степени связываются с белками плазмы крови и, в свою очередь, они не влияли на концентрацию агомелатина.

Другие лекарственные средства

Не выявлено фармакодинамического и фармакокинетического взаимодействия агомелатина и препаратов, часто применяемых в целевой популяции пациентов: бензодиазепинов, препаратов лития, пароксетина, флуконазола и теофилина.

Этанол (алкоголь)

Не рекомендуется применение агомелатина совместно с этанолом.

Электросудорожная терапия (ЭСТ)

Отсутствуют данные о применении агомелатина одновременно с ЭСТ. Поскольку в опытах на животных агомелатин не способствовал развитию судорог, нежелательные последствия совместного применения агомелатина и ЭСТ представляются маловероятными.

Особые указания

Контроль показателей функции печени

Сообщалось о случаях поражения печени, включая печеночную недостаточность (приводилось в исключительных случаях к летальному исходу или требовалося трансплантации печени у пациентов с ранее имеющимися факторами риска поражения печени), повышение уровня печеночных ферментов более чем в 10 раз относительно ВГН, гепатит и желтуху у пациентов, принимавших агомелатин, в пострегистрационный период (см. раздел «Побочное действие»). Большинство

этих нарушений возникало в первые месяцы терапии. Характер поражения печени представляется главным образом гепатоцеллюлярным. Как правило, после прекращения лечения уровни трансаминаз возвращались к нормальным значениям.

Следует соблюдать осторожность перед началом терапии и проводить тщательное наблюдение в процессе лечения для всех пациентов, особенно имеющих факторы риска развития заболеваний печени или получающих сопутствующую терапию препаратами, которые могут вызвать поражение печени.

• До начала терапии

Лечение препаратом Агомелатин должно быть назначено только после тщательной оценки соотношения ожидаемой пользы к возможному риску у пациентов с факторами риска развития нарушений функции печени, такими как ожирение/избыточная масса тела/неалкогольный жировой гепатоз/сахарный диабет; алкогольизм или злоупотребление алкоголем; применение препаратов, способных вызывать нарушение функции печени.

Перед началом терапии функциональные печеночные пробы должны быть проведены у всех пациентов, и терапия не может быть начата, если уровень печеночных ферментов (АЛТ или АСТ) более чем в 3 раза превышает ВГН (см. «Противопоказания»). Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Агомелатин пациентам с исходно повышенной активностью трансаминаз (выше верхней границы нормы, но не более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы).

• Периодичность проведения функциональных печеночных проб

- До начала терапии;

- И далее: приблизительно через 3 недели, приблизительно через 6 недель (окончание купирующего периода лечения), приблизительно через 12 и 24 недели (окончание поддерживающего периода терапии), в дальнейшем – в соответствии с клинической ситуацией.

- При увеличении дозы - следует контролировать функцию печени с той же частотой, что и в начале терапии.

При повышении активности трансаминаз в сыворотке крови, следует провести повторное исследование в течение 48 часов.

В процессе лечения

Терапию препаратом Агомелатин следует немедленно прекратить в случае:

- появления симптомов и признаков возможного нарушения функции печени (таких как темная моча, обесцвеченный стул, желтизна кожи/глаз, боль в правой верхней части живота, недавно появившаяся постоянная или необычная повышенная утомляемость);

- повышения уровня трансаминаз более чем в 3 раза, по сравнению с ВГН.

После отмены применения препарата Агомелатин следует регулярно проводить функциональные печеночные пробы до нормализации уровня трансаминаз.

Пациенты пожилого возраста

Эффективность применения препарата у пациентов в возрасте 75 лет и старше не установлена. В связи с этим, препарат Агомелатин не следует назначать пациентам этой возрастной группы (см. разделы «Фармакологические свойства», «Способ применения и дозы»).

Пациенты пожилого возраста с деменцией

Не следует применять препарат Агомелатин для лечения больших депрессивных эпизодов у пожилых пациентов с деменцией (из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения препарата у данной группы пациентов).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью значимого изменения фармакокинетических параметров не отмечалось. Однако опыт применения агомелатина при больших