

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Thymanax 25 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 25 mg agomelatīna (*agomelatinum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: katra tablete satur 61,84 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete [tablete].

Oranži-dzeltena, iegarena, 9,5 mm gara, 5,1 mm plata apvalkotā tablete ar zilu kompānijas logo uzdruku vienā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Depresijas epizožu ārstēšanai.  
Thymanax indicēts pieaugušajiem.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

Ieteicamā deva ir 25 mg vienu reizi dienā, lietojot iekšķīgi pirms naktsmieņa. Pēc 2 nedēļām, ja nav simptomu uzlabošanās, devu var palielināt līdz 50 mg vienu reizi dienā, t.i. divas 25 mg tabletes, lietojot vienā reizē pirms naktsmieņa.

Pieņemot lēmumu par devas palielināšanu, ir jāapsver augstāks transamināžu līmeņa paaugstināšanās risks. Jebkura devas palielināšana līdz 50 mg ir jāveic, izvērtējot katra pacienta ieguvumu / riska attiecību individuāli un veicot stingru aknu funkcionālo testu kontroli.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas visiem pacientiem jāveic aknu funkcionālie testi. Ārstēšanu nedrīkst uzsākt, ja transamināžu līmenis pārsniedz normas augšējo robežvērtību vairāk nekā 3 reizi (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšanas laikā ir jāveic transamināžu līmeņa uzraudzība: periodiski jānosaka transamināžu līmenis pēc apmēram trīs nedēļām, sešām nedēļām (akūtā perioda beigās), pēc divpadsmit un divdesmit četrām nedēļām (uzturošā perioda beigās), kā arī tad, ja ir klīniski nepieciešams (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ārstēšana jāpārtrauc, ja transamināžu līmenis pārsniedz normas augšējo robežvērtību vairāk nekā 3 reizi (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Palielinot devu, aknu funkcionālie testi ir atkal jāveic tikpat bieži kā ārstēšanas sākumā.

#### *Ārstēšanas ilgums*

Pacienti ar depresiju jāārstē pietiekami ilgi – vismaz 6 mēnešus līdz depresijas simptomi ir izzuduši.

#### *Pāreja no terapijas ar SSAI/SNAI antidepresantiem uz agomelatīnu*

Pēc SSAI/ SNAI antidepresantu lietošanas pārtraukšanas pacientiem var būt terapijas atcelšanas simptomi. Lai no tiem izvairītos terapijas pārtraukšana jāveic saskaņā ar lietotā SSAI/SNAI zāļu aprakstu. Agomelatīnu var sākt lietot nekavējoties, vienlaicīgi pakāpeniski samazinot SSAI/SNAI devu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### *Terapijas pārtraukšana*

Pārtraucot terapiju, deva nav jāsamazina pakāpeniski.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Gados vecāki cilvēki*

Agomelatīna (25 – 50 mg dienā) efektivitāte un drošība gados vecākiem pacientiem ar depresiju (< 75 gadi) ir pierādīta. Pacientiem vecumā  $\geq 75$  gadiem efektivitāte nav dokumentēta. Tādēļ agomelatīnu nedrīkst lietot pacientiem šajā vecuma grupā (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Deva atkarībā no vecuma nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem agomelatīna farmakokinētikas raksturlielumu nozīmīgas izmaiņas netika novērotas. Tomēr par Thymanax lietošanu depresijas slimniekiem ar smagiem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ir maz klīnisko datu. Tāpēc, parakstot Thymanax šiem pacientiem, ir jāievēro piesardzība.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Thymanax ir kontraindicēts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Thymanax drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 2 gadiem depresijas epizožu ārstēšanai, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Thymanax nav piemērots lietošanai bērniem no dzimšanas līdz 2 gadu vecumam depresijas epizožu ārstēšanai.

### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Thymanax apvalkotās tabletes var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

### **4.3. Kontraindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aknu darbības traucējumi (t.i., ciroze vai aktīva aknu slimība) vai paaugstināts transamināžu līmenis, vairāk kā 3 reizes virs normas augšējās robežvērtības (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Spēcīgu CYP1A2 inhibitoru (piemēram, fluvoksamīna, ciprofloksacīna) vienlaicīga lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Aknu darbības uzraudzība

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā pacientiem, kuri lietojuši Thymanax, novēroti aknu bojājuma gadījumi, arī aknu mazspēja (ir ziņots par dažiem izņēmuma gadījumiem, kad pacientiem ar aknu bojājuma riska faktoriem bijis letāls iznākums vai aknu transplantācija), aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, normas augšējo robežvērtību pārsniedzot 10 reizi, hepatīts un dzelte (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pārsvārā traucējumi radās pirmajos ārstēšanas mēnešos. Aknu bojājuma veids pārsvārā ir hepatocelulārs, kad šiem pacientiem Thymanax lietošanu pārtrauc, seruma transamināžu līmenis parasti normalizējas.

**Visiem pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas jāievēro piesardzība un ārstēšanas laikā jānodrošina rūpīga uzraudzība, īpaši gadījumā, ja ir aknu bojājuma riska faktori vai ja vienlaikus tiek lietotas zāles, kas ir saistītas ar aknu bojājuma risku.**

- *Pirms ārstēšanas uzsākšanas*

Pacientiem ar aknu bojājuma riska faktoriem, piemēram:

- aptaukošanos, lieko svaru, nealkohola taukaino hepatozi, cukura diabētu
- alkoholismu un/ vai ievērojamu alkohola lietošanu,

un pacientiem, kuri vienlaikus lieto zāles, kas saistītas ar aknu bojājuma risku, ārstēšanu ar Thymanax drīkst ordinēt tikai pēc rūpīgas ieguvuma un riska izvērtēšanas.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas visiem pacientiem ir jāveic aknu funkcionālie testi, un pacientiem, kuriem sākotnējais AlAT un/vai AsAT rādītājs >3 reizi pārsniedz normas augšējo robežvērtību, ārstēšanu nedrīkst uzsākt (skatīt 4.3. apakšpunktu). Lietojot Thymanax pacientiem, kuriem pirms ārstēšanas bijis paaugstināts transamināžu līmenis (pārsniedzot normas augšējo robežvērtību ≤3 reizi), jāievēro piesardzība.

- Aknu funkcionālo testu biežums

- Pirms ārstēšanas uzsākšanas

- Turpmāk:

- apmēram pēc 3 nedēļām,
- apmēram pēc 6 nedēļām (akūtā perioda beigās),
- apmēram pēc 12 un 24 nedēļām (uzturošā perioda beigās),
- un turpmāk atbilstoši klīniskajām indikācijām.

- Palielinot devu, aknu funkcionālie testi ir jāveic tikpat bieži, kā uzsākot ārstēšanu.

Visiem pacientiem, kuriem konstatē paaugstinātu transamināžu līmeni serumā, 48 stundu laikā atkārtoti ir jāveic aknu funkcionālie testi.

- *Ārstēšanas laikā*

Ārstēšana ar Thymanax nekavējoties jāpārtrauc, ja:

- pacientam rodas iespējama aknu bojājuma simptomi vai pazīmes (piemēram, tumšas krāsas urīns, gaišas krāsas izkārnījumi, dzeltena āda vai acis, sāpes vēdera labajā pusē augšdaļā, pastāvīgs no jauna radies vai neizskaidrojams nogurums);
- transamināžu līmenis serumā vairāk nekā 3 reizi pārsniedz normas augšējo robežvērtību.

Pēc Thymanax terapijas pārtraukšanas aknu funkcionālie testi jāveic atkārtoti līdz atjaunojas normāls transamināžu līmenis serumā.

### Lietošana pediātriskā populācijā

Thymanax nav ieteicams lietot, ārstējot depresiju pacientiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem, jo Thymanax lietošanas drošība un efektivitāte šai vecuma grupai nav noteikta. Uzvedības pazīmes, kas liecina par tieksmi uz pašnāvību (pašnāvības mēģinājumiem un domām par pašnāvību), kā arī naidīgumu (galvenokārt agresivitāti, opozicionāru uzvedību un dusmām) biežāk novēroja klīniskajos pētījumos ar

bērniem un pusaudžiem, kas tika ārstēti ar citiem antidepresantiem, salīdzinot ar tiem, kurus ārstēja, izmantojot placebo (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Vecāki cilvēki

Agomelatīna efektivitāte pacientiem no 75 gadu vecuma nav dokumentēta, tādēļ šīs vecuma grupas pacientiem lietot agomelatīnu nav atļauts (skatīt arī 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

#### Lietošana vecākiem cilvēkiem ar demenci

Thymanax nedrīkst lietot depresijas epizožu ārstēšanai gados vecākiem pacientiem ar demenci, jo Thymanax lietošanas drošība un efektivitāte šiem pacientiem nav noskaidrota.

#### Bipolāri traucējumi/mānija/hipomānija

Thymanax jālieto piesardzīgi pacientiem ar bipolāriem traucējumiem, māniju vai hipomāniju anamnēzē un terapija jāpārtrauc, ja pacientam attīstās mānijas simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Pašnāvība/domas par pašnāvību

Depresija ir saistīta ar domām par pašnāvību, paškaitējumu un pašnāvības (pašnāvniecisku notikumu) paaugstinātu risku. Šis risks pastāv, iekams nav sasniegta nozīmīga remisija. Uzlabošanās var neiestāties terapijas dažu pirmo nedēļu vai pat ilgākā laikā, tāpēc pacienti līdz nozīmīgas remisijas sasniegšanai rūpīgi jāuzrauga. Vispārējā klīniskā pieredze liecina, ka agrīnā atveseļošanās posmā pašnāvības risks var palielināties.

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir pašnāvnieciski notikumi vai pirms terapijas sākšanas bijušas izteiktas pašnāvības domas, ir lielāks pašnāvības domu vai pašnāvības mēģinājumu risks, un tāpēc ārstēšanas laikā viņi rūpīgi jāuzrauga. Placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos tika pētīta antidepresantu lietošana psihisku traucējumu ārstēšanai pieaugušiem pacientiem. Šo pētījumu metaanalīze uzrādīja paaugstinātu pašnāvnieciskas uzvedības risku pacientiem, kas bija jaunāki par 25 gadiem un lietoja antidepresantus, salīdzinot ar placebo lietotājiem.

Ārstēšanas laikā, īpaši terapijas sākumā un pēc devas maiņas, pacienti (īpaši augstas riska grupas pacienti) rūpīgi jāuzrauga. Pacienti (un viņu aprūpētāji) jābrīdina par nepieciešamību uzraudzīt, vai nenotiek klīniska pasliktināšanās, nerodas pašnāvnieciska uzvedība vai pašnāvības domas un neparastas uzvedības pārmaiņas. Viņi ir jābrīdina, ka minēto simptomu rašanās gadījumā nekavējoties jāvērsas pie ārsta.

#### Kombinācija ar spēcīgiem CYP1A2 inhibitoriem (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu)

Jāievēro piesardzība, nozīmējot Thymanax kopā ar mēreniem CYP1A2 inhibitoriem (piemēram, propranololu, enoksacīnu), kas var izsaukt agomelatīna iedarbības palielināšanos.

#### Laktozes nepanesība

Thymanax satur laktozi. Pacienti ar reti sastopamu pārmantotu galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes trūkumu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju šīs zāles nedrīkst lietot.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### Iespējamā mijiedarbība, kas ietekmē agomelatīnu

Agomelatīnu metabolizē galvenokārt citohroms P450 1A2 (CYP1A2) (90%) un CYP2C9/19 (10%). Zāles, kas mijiedarbojas ar šiem izoenzīmiem, var samazināt vai paaugstināt agomelatīna biopieejamību. Spēcīgais CYP1A2 un mērenais CYP2C9 inhibitors fluvoksamīns nozīmīgi inhibē agomelatīna metabolismu, izraisot agomelatīna iedarbības palielināšanos 60 reizes (intervālā no 12 līdz 412), tādēļ vienlaicīga Thymanax lietošana ar spēcīgiem CYP1A2 inhibitoriem (piemēram, fluvoksamīnu un ciprofloksacīnu) ir kontrindicēta.

Agomelatīna kombinācija ar estrogēniem (mēreni CYP1A2 inhibitori) palielina agomelatīna iedarbību vairākas reizes. Kaut arī nav bijuši specifiski drošības signāli 800 pacientiem, kas ārstēti kombinācijā ar

estrogēniem, ir jāievēro piesardzība, nozīmējot agomelatīnu kombinācijā ar citiem mēreniem CYP1A2 inhibitoriem (piemēram, propranololu, enoksacīnu) līdz tiek iegūta lielāka pieredze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Rifampicīns – visu triju agomelatīna metabolismā iesaistīto citohromu induktors – var samazināt agomelatīna biopieejamību.

Smēķēšana inducē CYP1A2, un pierādīts, ka tā mazina agomelatīna biopieejamību, īpaši kaislīgiem smēķētājiem ( $\geq 15$  cigaretēm dienā) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### Agomelatīna spēja ietekmēt citas zāles

Agomelatīns *in vivo* neinducē CYP 450 izoenzīmus. Agomelatīns neinhibē ne CYP1A2 *in vivo*, ne citus CYP450 *in vitro*. Tādēļ agomelatīns nevar izmainīt tādu zāļu iedarbību, kuras metabolizē CYP 450.

#### Zāles, kas spēcīgi saistās ar plazmas proteīniem

Agomelatīns neietekmē zāļu, kas spēcīgi saistās ar plazmas proteīniem, brīvo koncentrāciju vai otrādi.

#### Citas zāles

Pirmās fāzes klīniskajos pētījumos netika konstatētas nekādas farmakokinētiskas vai farmakodinamiskas mijiedarbības pazīmes ar zālēm, kuras varētu parakstīt vienlaikus ar Thymanax mērķa pacientu grupai: benzodiazepīni, litījs, paroksetīns, flukonazols un teofilīns.

#### Alkohols

Thymanax kombinācija ar alkoholu nav ieteicama.

#### Elektrokonvulsijas terapija (EKT)

Nav pieredzes par agomelatīna vienlaicīgu lietošanu ar EKT. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrādīja prokonvulsanta īpašības (skatīt 5.3. apakšpunktu). Līdz ar to klīniskas sekas, lietojot EKT vienlaicīgi agomelatīnu, ir maz ticamas.

#### Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai ar pieaugušajiem.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods**

#### Grūtniecība

Datu par agomelatīna lietošanu grūtniecēm nav vai to ir maz (mazāk nekā 300 grūtniecību iznākumu). Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības dēļ grūtniecības laikā no Thymanax lietošanas vēlams izvairīties.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai agomelatīns/tā metabolīti izdalās mātes pienā. Par dzīvniekiem pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati liecina, ka agomelatīns/tā metabolīti izdalās pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajam/zīdaiņim. Ir jāpieņem lēmums vai nu pārtraukt zīdīšanu, vai pārtraukt ārstēšanu ar Thymanax, ņemot vērā zīdīšanas sniegto ieguvumu bērnam un terapijas sniegto ieguvumu sievietei.

#### Fertilitāte

Reproduktīvajos pētījumos ar žurkām un trušiem agomelatīnam nav konstatēta ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Taču, ņemot vērā, ka reibonis un miegainība ir bieži sastopamas blakusparādības, pacienti jābrīdina novērtēt savas spējas vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma raksturojuma kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos Thymanax saņēmuši vairāk nekā 8000 depresijas slimnieku.

Parasti blakusparādības bija vieglas vai mērenas, un tās novēroja terapijas pirmajās divās nedēļās. Biežāk novērotās blakusparādības bija galvassāpes, slikta dūša un reibonis.

Šīs blakusparādības parasti bija pārejošas un pārtraukt terapiju nebija nepieciešams.

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Tabulā norādītas zāļu blakusparādības, kas novērotas ar placebo kontrolētos un aktīvi kontrolētos pētījumos.

Tālāk uzskaitītas blakusparādības, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nezināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Sastopamības biežums nav koriģēts pēc placebo.

| Orgānu sistēmas klase         | Biežums              | Ieteiktais termins   |
|-------------------------------|----------------------|--|
| Psihiskie traucējumi          | Bieži                | Trauksme   |
|                               |                      | Patoloģiski sapņi*   |
|                               | Retāk                | Pašnāvnieciskas domas vai uzvedība (skatīt 4.4. apakšpunktu)                           |
|                               |                      | Uzbudinājums un ar to saistītie simptomi* (piemēram, aizkaitināmība un nemiers)        |
|                               |                      | Agresija*  |
|                               |                      | Nakts murgi*   |
|                               |                      | Mānija/hipomānija*<br>Šos simptomus var izraisīt arī slimība (skatīt 4.4. apakšpunktu) |
|                               | Apmulsuma stāvoklis* |  |
| Reti                          | Halucinācijas*       |  |
| Nervu sistēmas traucējumi     | Ļoti bieži           | Galvassāpes  |
|                               | Bieži                | Reibonis   |
|                               |                      | Miegainība   |
|                               |                      | Bezmiegs   |
|                               | Retāk                | Migrēna  |
|                               |                      | Parestēzija  |
|                               |                      | Nemierīgo kāju sindroms*   |
| Reti                          | Akatīzija*           |  |
| Acu bojājumi                  | Retāk                | Neskaidra redze  |
| Ausu un labirinta bojājumi    | Retāk                | Troksnis ausīs*  |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi | Bieži                | Slikta dūša  |
|                               |                      | Caureja  |
|                               |                      | Aizcietējums   |
|                               |                      | Vēdersāpes   |

|   |       |   |
|---|-------|---|
|   |       | Vemšana*  |
| Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi       | Bieži | Paaugstināts AlAT un/vai AsAT līmenis (klīniskos pētījumos AlAT un/vai AsAT līmeņa paaugstinājumu > 3 reizes virs normas augšējās robežvērtības novēroja 1,42% pacientu, kas lietoja agomelatīnu pa 25 mg dienā, un 2,6% pacientu, kas agomelatīnu lietoja pa 50 mg dienā, salīdzinot ar 0,5% placebo grupā). |
|   | Retāk | Paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes* (GGT) līmenis (>3 reizes virs normas augšējās robežvērtības)   |
|   | Reti  | Hepatīts  |
|   |       | Paaugstināts sārmainās fosfatāzes* līmenis (>3 reizes virs normas augšējās robežvērtības)   |
| Aknu mazspēja*(1)                                   |       |   |
|   |       | Dzelte*   |
| Ādas un zemādas audu bojājumi                       | Retāk | Hiperhidroze  |
|   |       | Ekzēma  |
|   |       | Nieze*  |
|   |       | Nātrene*  |
|   | Reti  | Eritematozi izsitumi  |
|   |       | Sejas tūska un angioedēma*  |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi      | Bieži | Muguras sāpes   |
| Nieru un urīnizvadsistēmas darbības traucējumi      | Reti  | Urīna aizture*  |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | Bieži | Nespēks   |
| Izmeklējumi   | Bieži | Palielināta ķermeņa masa*   |
|   | Retāk | Samazināta ķermeņa masa*  |

\* Biežums vērtēts pēc klīniskajos pētījumos novērotām blakusparādībām, kas atklātas spontānos ziņojumos.

(1) Ir ziņots par dažiem izņēmuma gadījumiem, kad pacientiem ar aknu bojājuma riska faktoriem bijis letāls iznākums vai aknu transplantācija.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/risku attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālo ziņošanas sistēmu.

#### 4.9. Pārdozēšana

##### Simptomi



Agomelatīna pārdozēšanas pieredze ir ierobežota. Pieredze par agomelatīna pārdozēšanu norāda, ka ir ziņots par sāpēm epigastrijā, miegainību, nespēku, uzbudinājumu, nemieru, spriedzi, reiboni, cianozi vai savārgumu.

Viena persona, iedzerot 2450 mg agomelatīna, atlaba spontāni un bez kardiovaskulāriem un bioloģiskiem traucējumiem.

### Terapija

Specifiski agomelatīna antidoti nav zināmi. Pārdozēšanas ārstēšana ietver klīnisko simptomu kontroli un uzraudzību parastā kārtībā. Medicīnisko uzraudzību ieteicams veikt specializētā iestādē.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: psihoanaleptiskie līdzekļi, citi antidepresanti. ATĶ kods: N06AX22

#### Darbības mehānisms

Agomelatīns ir melatonīnerģisks agonists (MT<sub>1</sub> un MT<sub>2</sub> receptori) un 5-HT<sub>2C</sub> antagonists. Piesaistes pētījumi parādīja, ka agomelatīnam nav ietekmes uz monoamīna saistīšanos un nav afinitātes pret α, β adrenerģiskiem, histamīnerģiskiem, holīnerģiskiem, dopamīnerģiskiem un benzodiazepīnu receptoriem. Agomelatīns resinhronizē izjaukto diennakts ritmu dzīvnieku modeļos.

Agomelatīns paaugstina dopamīna un noradrenalīna atbrīvošanos, sevišķi smadzeņu garozas frontālajā daļā, un neietekmē ekstracelulāro serotonīna līmeni.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Agomelatīns uzrāda antidepresantiem līdzīgu iedarbību dzīvnieku depresijas modeļos [intelektuālās bezpalīdzības tests (*learned helplessness test*), izmisuma tests (*despair test*), hronisks viegls stress], kā arī modeļos ar diennakts ritma desinhronizāciju un modeļos, kas saistāmi ar stresu un trauksmi.

Cilvēka organismā Thymanax piemīt īpašība pozitīvi izmainīt aizkavēto diennakts ritma fāzi: tas inducē agrīnāku miega, ķermeņa temperatūras pazemināšanās un melatonīna fāzes iestāšanos.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Thymanax efektivitāte un drošība depresijas epizožu gadījumā tika pētīta klīniskās programmas ietvaros, iekļaujot 7900 pacientu, kas tika ārstēti ar Thymanax.

Veikti desmit placebo kontrolēti pētījumi, lai noskaidrotu īstermiņa Thymanax efektivitāti depresijas epizožu gadījumā pieaugušajiem, ar fiksētu devu un/vai augšupejošu devas titrēšanu. Ārstēšanas beigās (pēc 6 vai 8 nedēļām) nozīmīga agomelatīna 25-50 mg efektivitāte tika pierādīta 6 no desmit īslaicīgajiem, dubultmaskētajiem, placebo kontrolētajiem pētījumiem. Primārais galamērķis bija HAMD-17 rādītāju izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem. Divos pētījumos, kuros aktīvās kontroles līdzeklim paroksetīnam vai fluoksetīnam konstatēja pārbaudes sensitivitāti, agomelatīns neatšķīrās no placebo.

Agomelatīns netika tieši salīdzināts ar paroksetīnu un fluoksetīnu, jo šīs salīdzinošās zāles tika pievienotas, lai pētījumos nodrošinātu lielāku pārbaudes jutīgumu. Divos citos pētījumos nebija iespējams izdarīt secinājumus, jo aktīvās kontroles līdzekļi paroksetīns vai fluoksetīns neatšķīrās no placebo. Tomēr šajos pētījumos nebija atļauta agomelatīna, paroksetīna vai fluoksetīna sākumdevas palielināšana, pat atbilstošas atbildreakcijas iztrūkuma apstākļos.

Visos pozitīvajos placebo kontrolētajos pētījumos Thymanax efektivitāte novērota arī pacientiem ar smagāku depresiju (sākotnējais HAM-D  $\geq$  25).

Thymanax bija statistiski nozīmīgi labāki atbildes reakcijas rādītāji nekā placebo.

Sešos no septiņiem efektivitātes pētījumiem heterogēnās ar depresiju slimojošu pieaugušu pacientu populācijās tika pierādīts pārākums (2 pētījumi) vai vismaz līdzvērtīga iedarbība (4 pētījumi), salīdzinot ar SSAI/SNAI (sertralīns, escitaloprāms, fluoksetīns, venlafaksīns vai duloksetīns). Antidepresanta iedarbība tika vērtēta pēc HAMD-17 skalas vērtības vai nu kā primārais, vai sekundārais galamērķis.

Recidīvu profilakses pētījumā tika pierādīta antidepresīvās iedarbības saglabāšanās. Pacienti, kuriem 8/10 nedēļu akūta ārstēšana ar atklātu Thymanax 25-50 mg vienu reizi dienā bija efektīva, tika nejaušīgi iedalīti saņemt vai nu Thymanax 25-50 mg vienu reizi dienā, vai placebo vēl 6 mēnešus. Thymanax 25-50 mg, lietots vienu reizi dienā, bija statistiski nozīmīgi labāks nekā placebo ( $p=0,0001$ ) primārā iznākuma, depresijas recidīva profilakses ziņā, kas izteikta ar laiku līdz recidīvam. Recidīvu biežums 6 mēnešu dubultmaskētā novērošanas perioda laikā bija 22% un 47% attiecīgi Thymanax un placebo lietotājiem.

Thymanax neietekmē modrību dienā un atmiņu veselīem brīvprātīgajiem. Pacientiem ar depresiju ārstēšana ar Thymanax 25 mg palielināja lēno viļņu fāzes miegu, nemainot REM (ātro acu kustību) miega ilgumu vai REM latentumu. Thymanax 25 mg arī inducēja agrīnāku miega un minimālā sirdsdarbības ātruma iestāšanos. No pirmās ārstēšanas nedēļas miega iestāšanās un tā kvalitāte uzlabojās nozīmīgi, neradot neveiklumu dienā, kā novērtēja pacienti.

Tika veikts specifisks seksuālas disfunkcijas salīdzinošs pētījums depresijas pacientiem remisijas fāzē, kurā agomelatīns uzrādīja skaitlisku tendenci (statistiski nenozīmīgu) uz mazāk pēkšņu seksuālu disfunkciju nekā venlafaksīns, novērtējot seksuālās tieksmes parādīšanos vai orgasmu pēc Seksuālās Disfunkcijas Skalas (*Sex Effects Scale – SEAFX*). Pētījumu apkopoto rezultātu analīze, lietojot Arizonas Seksuālās Pieredzes Skalu (*Arizona Sexual Experience Scale – ASEX*), neuzrādīja Thymanax saistību ar seksuālo disfunkciju. Veselīem brīvprātīgajiem Thymanax atšķirībā no paroksetīna saglabā seksuālās funkcijas.

Klīniskajos pētījumos Thymanax neietekmēja sirdsdarbības ātrumu un asinsspiedienu.

Pētījumā, kas veikts atcelšanas simptomu novērtēšanai ar Strauju Zāļu Atcelšanas Sindromu (*Discontinuation Emergent Signs and Symptoms – DESS*) pārbaudes sarakstu depresijas pacientiem remisijas fāzē, Thymanax neinducēja atcelšanas sindromu pēc pēkšņas terapijas pārtraukšanas. Thymanax nerada pierašanu, kā noskaidrots pētījumos ar veselīem brīvprātīgajiem, lietojot specifisko vizuālās analogijas skalu vai Atkarības izpētes centra aptaujas lapu (ARCI) 49. Placebo kontrolētā, 8 nedēļas ilgā pētījumā ar agomelatīnu 25-50 mg dienā gados vecākiem pacientiem ar depresiju (vecums  $\geq$  65 gadi,  $N=222$ , no tiem 151 pacients lietoja agomelatīnu) pierādīja primārā galamērķa – HAM-D kopējā punktu skaita – statistiski nozīmīgu atšķirību par 2,67 punktiem. Uz terapiju reaģējušo pacientu skaita analīze liecināja par agomelatīna pārākumu. Ļoti vecu pacientu (vecums  $\geq$  75 gadi,  $N = 69$ , no tiem 48 pacienti lietoja agomelatīnu) stāvokļa uzlabošanās netika novērota. Agomelatīna panesība gados vecākiem pacientiem bija salīdzināma ar tā panesību jaunākiem pieaugušajiem.

Tika veikts specifisks kontrolēts 3 nedēļas ilgs pētījums ar depresijas pacientiem, kuriem netika panākts pietiekams uzlabojums ar paroksetīnu (SSAI) vai venlafaksīnu (SNAI). Kad terapija tika nomainīta no šiem antidepresantiem uz agomelatīnu, pēc SSAI vai SNAI terapijas pārtraukšanas radās atcelšanas simptomi — gan pēc straujas, gan pakāpeniskas iepriekšējās terapijas pārtraukšanas. Šos atcelšanas simptomus var kļūdaini novērtēt kā agomelatīna agrīnās efektivitātes trūkumu.

Tādu pacientu procentuālais daudzums, kuriem vienu nedēļu pēc SSAI/SNAI terapijas pārtraukšanas bija vismaz viens atcelšanas simptoms, ilgstošas pakāpeniskas devas samazināšanas grupā (iepriekš lietotā SSAI/SNAI pakāpeniska pārtraukšana 2 nedēļu laikā) bija mazāks nekā īslaicīgas pakāpeniskas devas samazināšanas grupā (iepriekš lietotā SSAI/SNAI pakāpeniska pārtraukšana 1 nedēļas laikā) un straujas aizvietošanas grupā (strauja pārtraukšana): attiecīgi 56,1 %, 62,6 % un 79,8 %.

#### Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt Thymanax pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās depresijas epizožu ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

#### Uzsūkšanās un biopieejamība

Pēc perorālas lietošanas agomelatīns ātri un labi ( $\geq 80\%$ ) absorbējas. Absolūtā biopieejamība ir zema ( $< 5\%$  pēc terapeitiskas perorālas devas) un starpindividuālās atšķirības ir nozīmīgas. Sievietēm biopieejamība ir lielāka nekā vīriešiem. Biopieejamību palielina perorālo pretapaugļošanas līdzekļu lietošana, bet samazina smēķēšana. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 1 – 2 stundām.

Terapeitisko devu robežās agomelatīna sistēmiskā iedarbība palielinās proporcionāli devai. Augstāku devu gadījumā novēro pirmā loka efekta piesātinājumu.

Pārtikas uzņemšana (standarta maltīte vai augsta tauku satura maltīte) neizmaina biopieejamību vai absorbcijas apjomu.

Atšķirības palielina uzturs ar augstu tauku saturu.

#### Izklīde

Izklīdes tilpums līdzsvara koncentrācijas stāvoklī ir apmēram 35 l. Saistīšanās ar plazmas proteīniem ir 95% neatkarīgi no koncentrācijas un nemainās ar vecumu un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, bet pacientiem ar aknu darbības traucējumiem brīvās frakcijas ir divas reizes vairāk.

#### Biotransformācija

Pēc iekšķīgas lietošanas agomelatīns ātri metabolizējas, galvenokārt ar aknu CYP1A2 palīdzību.

Metabolisma mazāko daļu pārstāv CYP2C9 un CYP2C19 izoenzīmi.

Galvenie metabolīti, kas rodas agomelatīnam hidroksilējoties un demetilējoties, nav aktīvi un ātri konjugējas un izdalās ar urīnu.

#### Eliminācija

Eliminācija ir ātra. Vidējais plazmas pusperiods ir starp 1 un 2 stundām. Klīrenss ir augsts (apmēram 1100 ml/min) un galvenokārt metabolisks.

Ekskrēcija galvenokārt (80%) notiek ar urīnu metabolītu veidā. Aktīvās vielas izvadīšana urīnā nemainītā veidā ir nenozīmīga.

Pēc atkārtotas ievadīšanas kinētika nemainās.

#### Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (n=8, vienreizēja deva 25 mg) netika novērotas nozīmīgas farmakokinētikas rādītāju pārmaiņas, taču pacientiem ar smagiem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ir jāievēro piesardzība, jo par šiem pacientiem ir maz klīnisko datu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Aknu darbības traucējumi

Īpašā pētījumā, kurā tika iekļauti cirotsiski pacienti ar hroniskiem viegliem (pēc *Child-Pugh* klasifikācijas A tips) un vidēji izteiktiem (pēc *Child-Pugh* klasifikācijas B tips) aknu darbības traucējumiem, 25 mg agomelatīna iedarbība ievērojami palielinājās (attiecīgi 70 un 140 reižu), salīdzinot ar saderīgiem brīvprātīgajiem (vecums, svars un smēķēšanas paradums) bez aknu mazspējas (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

### Gados vecāki cilvēki

Farmakokinētikas pētījumā, kurā piedalījās gados vecāki pacienti ( $\geq 65$  gadiem), pierādīja, ka 25 mg devas gadījumā vidējais AUC un vidējā  $C_{max} \geq 75$  gadus veciem pacientiem bija attiecīgi aptuveni 4 reizes un 13 reizes lielāki nekā pacientiem vecumā  $< 75$  gadiem. Pacientu kopējais skaits, kuri lietoja 50 mg devu, bija pārāk mazs, lai varētu izdarīt secinājumus. Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo.

### Etniskās grupas:

Nav ziņu par rases ietekmi uz agomelatīna farmakokinētiku.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Pelēm, žurkām un pērtiķiem pēc vienreizējas un atkārtotas lielu devu ievadīšanas novēroja sedatīvu iedarbību.

Grauzējiem ievērojama CYP2B indukcija un vidēji izteikta CYP1A un CYP3A indukcija novērota pie devām, sākot no 125 mg/kg dienā, turpretī pērtiķiem pie devām 375 mg/kg dienā CYP2B un CYP3A indukcija bija neliela. Grauzējiem un pērtiķiem hepatotoksicitāti atkārtotu devu toksicitātes pētījumos nenovēroja.

Agomelatīns šķērso placentu un iekļūst grūsnu žurku embrijos.

Reproduktivitātes pētījumi ar žurkām un trušiem neuzrādīja agomelatīna ietekmi uz fertilitāti, embriofetālo attīstību un pre- un postnatālo attīstību.

Genotoksicitātes *in vitro* un *in vivo* standartpētījumos netika konstatēts ne mutagēniskis, ne klastogēniskis agomelatīna potenciāls.

Kancerogenitātes pētījumos agomelatīns inducēja aknu audzēju biežuma palielināšanos žurkām un pelēm pie devām, kas vismaz 110 reižu pārsniedza terapeitisko devu. Aknu audzēji visticamāk jākvalificē kā enzīmu indukcijas rezultāts, kas ir specifiski grauzējiem. Labdabīgu krūšu dziedzeru fibroadenomu biežums, kas novērots žurkām, palielinājās izteiktas iedarbības gadījumā (60 reizes lielāka iedarbība nekā lietojot terapeitisko devu), bet saglabājas kontroles grupas līmenī.

Pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību agomelatīns neuzrādīja iedarbību uz hERG (cilvēka Ether à-go-go saistīto gēnu) plūsmu vai uz suņu Purkinjē šūnu darbības potenciālu. Agomelatīnam nepiemīt prokonvulsīvas īpašības pie i.p. devām līdz 128 mg/kg pelēm un žurkām.

Agomelatīna ietekme uz jaunu dzīvnieku uzvedību, redzi un reproduktīvo spēju nav novērota. Tika novērota neliela, no devas neatkarīga, ar zāļu farmakoloģiskajām īpašībām saistīta ķermeņa masas samazināšanās, kā arī neliela ietekme uz vīrišķajiem reprodukcijas orgāniem, kas neizraisa reproduktīvās spējas traucējumus.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Tabletes kodols:

- Laktozes monohidrāts
- Kukurūzas ciete
- Povidons K 30
- Nātrija cietes glikolāta A tips
- Stearīnskābe
- Magnija stearāts
- Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Apvalks:

- Hipromeloze
- Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
- Glicerīns
- Makrogols 6000
- Magnija stearāts
- Titāna dioksīds (E171)

Iespiedtinte satur šellaku, propilēnglikolu un indigoīna (E132) alumīnija laku.

## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Alumīnija/PVH blisteri, iepakoti kartona kastītēs (kalendāriepakojums).

Iepakojums satur 7, 14, 28, 42, 56, 84 un 98 apvalkotās tabletes.

Iepakojumi pa 100 apvalkotajām tabletēm slimnīcām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Servier (Ireland) Industries Ltd  
Gorey road, Arklow, Co. Wicklow  
Īrija

## **8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/498/001-008

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2009. gada 19. februāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 13. novembris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

**MM/GGGG**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI  
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN  
EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Les Laboratoires Servier Industrie, 905, route de Saran - 45520 Gidy, Francija  
Servier (Ireland) Industries Ltd, Gorey Road - Arklow- Co. Wicklow, Īrija  
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A., ul. Annopol 6B-03-236 Warszawa, Polija  
Laboratorios Servier, S.L, Avda. de los Madroños, 33 -28043 Madrid, Spānija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

Pirms zāļu tirdzniecības uzsākšanas Reģistrācijas Apliecības īpašniekam nacionālajā kompetentajā iestādē ir jāsaskaņo Izrakstīšanas norādījumu saturs un formāts.



Reģistrācijas Apliecības īpašniekam pirms zāļu nonākšanas tirgū un zāļu tirdzniecības laikā jānodrošina visiem veselības aprūpes speciālistiem, kas varētu nozīmēt/ lietot Thymanax, aktualizēti izglītojošie materiāli, kas satur sekojošo:

- Zāļu aprakstu;
- Izrakstīšanas norādījumus ārstiem, kas ietver aknu darbības uzraudzības shēmu.

Izrakstīšanas norādījumos ārstiem ir jāietver sekojoša galvenā informācija:

- Par nepieciešamību informēt pacientus par potenciālajiem riskiem - transamināžu līmeņa paaugstināšanos, aknu bojājumu un mijiedarbību ar spēcīgiem CYP 1A2 inhibitoriem (piemēram, fluvoksamīnu, ciprofloksacīnu).
- Par nepieciešamību veikt aknu funkcionālos testus visiem pacientiem pirms terapijas uzsākšanas un periodiski pēc apmēram trīs nedēļām, sešām nedēļām (akūtā perioda beigās), pēc divpadsmit un divdesmit četrām nedēļām (uzturošā perioda beigās), kā arī tad, ja ir klīniski nepieciešams;
- Par nepieciešamību veikt aknu funkcionālos testus, palielinot devu: tikpat bieži, kā uzsākot ārstēšanu;
- Ieteikumi aknu disfunkcijas klīnisko simptomu gadījumos;
- Ieteikumi aknu funkcionālo rādītāju izmaiņu gadījumos;
- Jāievēro piesardzība, ja terapija tiek ordinēta pacientiem, kam pirms ārstēšanas ir paaugstināts aknu transamināžu līmenis (virs augšējās normas robežas un  $\leq 3$  reizes virs augšējās normas robežas);
- Jāievēro piesardzība, ja ārstēšana ordinēta pacientiem ar aknu bojājuma riska faktoriem, piemēram, aptaukošanos/ palielinātu ķermeņa masu/ nealkoholisku taukaino hepatozi, cukura diabētu, alkoholismu un/ vai nozīmīgu alkohola patēriņu vai vienlaicīgu zāļu, kas rada aknu bojājuma risku, lietošanu;
- Kontrindikācija pacientiem ar aknu bojājumu (piemēram, cirozi vai akūtu aknu slimību);
- Kontrindikācija pacientiem, kuriem transamināžu līmenis vairāk kā 3 reizi pārsniedz normas augšējo robežvērtību;
- Kontrindikācija pacientiem, kas vienlaicīgi lieto spēcīgus CYP1A2 inhibitorus.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam katrā dalībvalstī ar attiecīgās valsts kompetento iestādi jānosaka pacientu bukleta formāts un saturs.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai visi ārsti, kuri varētu parakstīt vai izmantot Thymanax, būtu saņēmuši pacientu bukletus, kas jāizplata pacientiem, kuriem paraksta šīs zāles.

Pacientu bukletā jābūt ietvertiem šādai galvenajai informācijai:

- informācija par aknu reakciju risku un aknu darbības traucējumu klīniskajām pazīmēm;
- norādījumi par aknu darbības uzraudzības shēmu;
- atgādinājums par veicamajām asins analīzēm.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### Ārējais iepakojums

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Thymanax 25 mg apvalkotās tabletes  
*Agomelatinum*

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 25 mg agomelatīna.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.  
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

|     |                     |
|-----|---------------------|
| 7   | apvalkotās tabletes |
| 14  | apvalkotās tabletes |
| 28  | apvalkotās tabletes |
| 42  | apvalkotās tabletes |
| 56  | apvalkotās tabletes |
| 84  | apvalkotās tabletes |
| 98  | apvalkotās tabletes |
| 100 | apvalkotās tabletes |

#### 5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Servier (Ireland) Industries Ltd  
Gorey road, Arklow, Co. Wicklow  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/498/001 7 apvalkotās tabletes  
[EU/1/08/498/002] 14 apvalkotās tabletes  
[EU/1/08/498/003] 28 apvalkotās tabletes  
[EU/1/08/498/004] 42 apvalkotās tabletes  
[EU/1/08/498/005] 56 apvalkotās tabletes  
[EU/1/08/498/006] 84 apvalkotās tabletes  
[EU/1/08/498/007] 98 apvalkotās tabletes  
[EU/1/08/498/008] 100 apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Thymanax 25 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Thymanax 25 mg tabletes  
*Agomelatinum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Servier (Ireland) Industries Ltd

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

P  
O  
T  
C  
Pt  
S  
Sv

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Thymanax 25 mg apvalkotās tabletes Agomelatinum

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Thymanax un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Thymanax lietošanas
3. Kā lietot Thymanax
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Thymanax
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Thymanax un kādam nolūkam tās lieto

Thymanax satur aktīvo vielu agomelatīnu. Tas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par antidepresantiem, un Thymanax Jums ir nozīmēts depresijas ārstēšanai.

Thymanax lieto pieaugušajiem.

Depresija ir ilgstošas garastāvokļa pārmaiņas, kas ietekmē ikdienas dzīvi. Katram cilvēkam depresijas simptomi ir atšķirīgi, bet bieži novēro grūtsirdību, mazvērtības sajūtu, intereses zudumu par iemīļotām aktivitātēm, miega traucējumus, kavēšanas sajūtu, trauksmes sajūtu, ķermeņa masas pārmaiņas.

Paredzamais ieguvums no Thymanax ir ar depresiju saistīto simptomu mazināšana un pakāpeniska izzušana.

#### 2. Kas jāzina pirms Thymanax lietošanas

**Nelietojiet Thymanax šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret agomelatīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- **ja Jūsu aknas nedarbojas pienācīgi (aknu darbības traucējumi);**
- ja lietojat fluvoksamīnu (citas zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai) vai ciprofloksacīnu (antibiotika).

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Var būt daži iemesli, kāpēc Thymanax Jums var nebūt piemērots:

- Ja Jūs lietojat zāles, kas, kā zināms, ietekmē aknas. Lūdziet padomu ārstam, kuras zāles tās ir.
- Ja Jums ir aptaukošanās vai liekais svars, lūdziet padomu savam ārstam.
- Ja Jums ir cukura diabēts, lūdziet padomu savam ārstam.
- Ja Jums pirms ārstēšanas ir paaugstināts aknu enzīmu līmenis, Jūsu ārsts nolems, vai Thymanax ir Jums piemērots.
- Ja Jums ir bipolāri traucējumi, bijuši vai parādās mānijas simptomi (patoloģiski augsta uzbudināmība un emocionalitāte), pirms Jūs uzsākat vai turpināt šo zāļu lietošanu, aprunājieties ar savu ārstu (skatīt "*Iespējamās blakusparādības*" 4. punktā).
- Ja Jums ir demence, Jūsu ārsts individuāli izvērtēs, vai Thymanax lietošana Jums ir piemērota.

Ārstēšanas laikā ar Thymanax:



*Kā rīkoties, lai izvairītos no iespējamiem smagiem aknu darbības traucējumiem*

- **Pirms ārstēšanas uzsākšanas** ārstam jāpārbauda, kā darbojas Jūsu aknas. Dažiem pacientiem, lietojot Thymanax, var paaugstināties aknu enzīmu līmenis asinīs. Tāpēc šādos laikos jāveic aknu darbības pārbaudes:

|                | Pirms ārstēšanas uzsākšanas vai devas palielināšanas | Apmēram pēc 3 nedēļām | Apmēram pēc 6 nedēļām | Apmēram pēc 12 nedēļām | Apmēram pēc 24 nedēļām |
|----------------|--|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| Asins analīzes | ✓  | ✓                     | ✓                     | ✓                      | ✓                      |

Pamatojoties uz šo pārbaudu rezultātiem, Jūsu ārsts izlems, vai Jums jāsāk vai jāturpina lietot Thymanax (skatīt arī “*Kā lietot Thymanax*” 3. punktā).

*Esiet piesardzīgs, ja novērojat aknu darbības traucējumu pazīmes un simptomus*

- **Ja Jūs novērojat kādu no tālāk minētajiem aknu darbības traucējumu simptomiem: neparasti tumšs urīns, gaiši izkārnījumi, dzeltena āda/acu āboli, sāpes vēdera labajā pusē augšdaļā, neparasts nogurums (īpaši apvienojumā ar citiem iepriekš minētajiem simptomiem), nekavējoties konsultējieties ar ārstu, kurš var likt Jums pārtraukt lietot Thymanax.**

Thymanax efektivitāte pacientiem no 75 gadu vecuma nav dokumentēta, tādēļ šiem pacientiem lietot Thymanax nav atļauts.

*Domas par pašnāvību un depresijas pastiprināšanās*

Ja Jums ir depresija, reizēm var būt domas par paškaitējumu vai pašnāvību. Šīs domas var pastiprināties, ja antidepresantus sākat lietot pirmo reizi, jo nepieciešams laiks, parasti apmēram divas nedēļas, bet dažkārt vēl vairāk, līdz zāles sāk iedarboties.

Šādas domas biežāk var rasties,

- ja jau iepriekš Jums ir bijušas domas par paškaitējumu vai pašnāvību;
- ja Jūs esat gados jauns cilvēks. Klīniski pētījumi sniedz informāciju, ka palielināts pašnāvnieciskas uzvedības risks ir jauniem pieaugušajiem, kas jaunāki par 25 gadiem, un kuri psihisku traucējumu ārstēšanai lieto antidepresantus.

Ja Jums ir domas par paškaitējumu vai pašnāvību, jebkurā diennakts laikā nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai dodieties uz slimnīcu.

Jums var palīdzēt tas, ka savam radniekam vai tuvam draugam izstāstāt par depresiju un lūdzat izlasīt šo lietošanas instrukciju, Jums vajadzētu viņiem lūgt, lai viņi Jums pasaka, ja viņiem šķiet, ka Jūsu depresīvie traucējumi pastiprinās, vai arī viņiem rodas bažas par pārmaiņām Jūsu uzvedībā.

## **Bērni un pusaudži**

Thymanax nav paredzēts lietošanai bērniem un pusaudžiem (vecumā līdz 18 gadiem).

## **Citas zāles un Thymanax**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Jūs nedrīkstat lietot Thymanax kopā ar noteiktām zālēm (skatīt arī „*Nelietojiet Thymanax šādos gadījumos*” 2. punktā): fluvoksamīnu (citām zālēm depresijas ārstēšanai), ciprofloksacīnu (antibiotiku), jo tās var mainīt sagaidāmo agomelafīna daudzumu Jūsu asinīs.

Noteikti pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm: propranololu (bēta blokators, kuru izmanto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanā) vai enoksacīnu (antibiotika), kā arī tad, ja dienā izsmēķējat vairāk par 15 cigaretēm.

### **Thymanax kopā ar alkoholu**

Thymanax lietošanas laikā nav ieteicams lietot alkoholu.

### **Grūtniecība**

Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Barošana ar krūti**

Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatvojaties to darīt. Thymanax lietošanas laikā barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Jūs varat izjust reiboni vai miegainību, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Pirms transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas pārlicinieties, ka Jūsu reakcija ir normāla.

### **Thymanax satur laktozi**

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat Thymanax, konsultējieties ar ārstu.

## **3. Kā lietot Thymanax**

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā Thymanax deva ir viena tablete (25 mg) pirms naktsmiera. Dažos gadījumos ārsts var parakstīt Jums lielāku devu (50 mg), kas ir divas tabletes pirms naktsmiera.

Vairumam cilvēku ar depresiju Thymanax sāk mazināt depresijas simptomus divu nedēļu laikā pēc ārstēšanas sākšanas. Ārsts var turpināt Jūs ārstēt ar Thymanax, arī kad jau jūtaties labāk, lai nepieļautu depresijas atjaunošanos.

Depresija Jums jāārstē pietiekami ilgi - vismaz 6 mēnešus, lai panāktu simptomu izzušanu.

Nepārtrauciet zāļu lietošanu bez konsultēšanās ar ārstu, pat ja Jūs jūtaties labāk.

Thymanax ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tablete ir jānorij vesela, uzdzerot ūdeni. Thymanax var lietot ēdienreižu laikā vai neatkarīgi no tām.

### *Kā pāriet no cita antidepresanta (SSAI/SNAI) uz Thymanax lietošanu?*

Ja Jūsu ārsts Jūsu iepriekš lietoto antidepresantu no SSAI vai SNAI grupas nomainīs uz Thymanax, viņš ieteiks Jums, kā pārtraukt iepriekšējo zāļu lietošanu, uzsākot Thymanax lietošanu.

Jums dažas nedēļas var būt terapijas atcelšanas simptomi, kas saistīti ar Jūsu iepriekš lietoto zāļu lietošanas pārtraukšanu, pat, ja iepriekš lietotā antidepresanta deva ir samazināta pakāpeniski.

Atcelšanas simptomi ir šādi: reibonis, notirpums, miega traucējumi, nemiers vai trauksmainība, galvassāpes, slikta dūša, vemšana un trīce. Parasti šie efekti ir viegli līdz vidēji izteikti un spontāni izzūd dažu dienu laikā.

Ja Thymanax sāk lietot, vienlaicīgi pakāpeniski samazinot iepriekš lieto zāļu devu, iespējamus zāļu atcelšanas simptomus nedrīkst kļūdaini novērtēt kā Thymanax agrīnās efektivitātes trūkumu.

Jums jāpārrunā ar savu ārstu labākais veids, kā pārtraukt iepriekšējā antidepresanta lietošanu, uzsākot Thymanax lietošanu.

*Aknu darbības uzraudzība (skatīt arī 2. punktu)*

Jūsu ārsts veiks Jums laboratoriskās pārbaudes, lai pārbaudītu, vai Jūsu aknas darbojas pienācīgi, pirms ārstēšanas uzsākšanas un pēc tam periodiski ārstēšanas laikā, parasti pēc 3 nedēļām, 6 nedēļām, 12 nedēļām un 24 nedēļām. Ja ārsts palielinās devu līdz 50 mg, ir jāveic laboratoriskās pārbaudes tajā brīdī un pēc tam periodiski ārstēšanas laikā, parasti pēc 3 nedēļām, 6 nedēļām, 12 nedēļām un 24 nedēļām. Kā arī pārbaudes tiks veiktas, ja ārsts to uzskatīs par nepieciešamu. Jūs nedrīkstat lietot Thymanax, ja Jūsu aknas nedarbojas pienācīgi labi.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ārsts novērtēs, vai Thymanax lietošana Jums ir droša.

#### **Ja esat lietojis Thymanax vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis lielāku Thymanax daudzumu nekā vajadzētu vai ja, piemēram, bērns ir nejauši apēdis zāles, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Pieredze par Thymanax pārdozēšanu ir ierobežota, bet ir ziņots par sāpēm vēdera augšdaļā, miegainību, nespēku, uzbudinājumu, nemieru, spriedzi, reiboni, cianozi vai savārgumu.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Thymanax**

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Turpiniet ar nākamo devu parastā laikā.

Uz tablešu blistera iespiestais kalendārs palīdzēs Jums atcerēties, kad esat lietojis pēdējo Thymanax tableti.

#### **Ja pārtraucat lietot Thymanax**

Pirms šo zāļu lietošanas pārtraukšanas noteikti jākonsultējas ar ārstu.

Ja Jums šķiet, ka Thymanax ietekme ir pārāk spēcīga vai vāja, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Vairums blakusparādību ir vieglas vai mēreni izteiktas. Parasti tās rodas pirmajās divās ārstēšanas nedēļās un ir pārejošas.

Blakusparādības var būt šādas:

- Ļoti bieži vērojamas blakusparādības (var skart vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem): galvassāpes.
- Bieži vērojamas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem): reibonis, miegainība, miega traucējumi (bezmiegs), slikta dūša, caureja, aizcietējums, sāpes vēderā, muguras sāpes, nogurums, trauksme, neparasti sapņi, paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs, vemšana, ķermeņa masas palielināšanās.
- Retāk vērojamas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem): migrēna, "skudriņu skraidīšana" roku un kāju pirkstos (parestēzija), redzes miglošanās, nemierīgo kāju sindroms (traucējums, kam raksturīga nekontrolējama vajadzība kustināt kājas), troksnis ausīs, pastiprināta svīšana (hiperhidroze), ekzēma, nieze, nātrene, uzbudinājums, aizkaitināmība, nemiers, agresīva uzvedība, nakts murgi, mānija/ hipomānija (skatīt arī „*Brīdinājumi un piesardzība lietošanā*” 2. apakšpunktā), pašnāvnieciskas domas vai uzvedība, apmulsums, ķermeņa masas samazināšanās.
- Reti vērojamas blakusparādības (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem): stipri ādas izsitumi (eritematozi izsitumi), sejas tūska (pietūkums) un angioedēma (sejas, lūpu, mēles un/ vai rīkles tūska, kas var radīt elpošanas vai rīšanas traucējumus), hepatīts, ādas vai acu ābolu iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte), aknu mazspēja\*, halucinācijas, nespēja būt mierīgam (fiziska un garīga nemiera dēļ), nespēja pilnībā iztukšot urīnpūsli.

\* Ir ziņots par dažiem gadījumiem, kuru rezultātā bijusi nepieciešama aknu transplantācija vai iestājusies nāve.

## **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Par blakusparādībām Jūs varat ziņot arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālo ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt sniegt vairāk informācijas par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Thymanax

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Thymanax satur


- Aktīvā viela ir agomelatīns. Katra apvalkotā tablete satur 25 mg agomelatīna.

Citas sastāvdaļas ir:

- laktozes monohidrāts, kukurūzas ciete, povidons, nātrija cietes glikolāta A tips, stearīnskābe, magnija stearāts, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, hipromeloze, glicerīns, makrogols, dzeltenais dzelzs oksīds (E172) un titāna dioksīds (E171);
- apdrukas tintē: šellaks, propilēnglikols un indigoģīna (E132) alumīnija laka.

### Thymanax ārējais izskats un iepakojums

Thymanax 25 mg apvalkotās tabletes ir iegarenas, oranži\_dzeltenas, ar zilu tinti uzdrukātu

„kompānijas logo”  vienā pusē.

Thymanax 25 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas kalendāriepakojumā (blisteros) pa 7, 14, 28, 42, 56, 84 vai 98 tabletēm. Ir pieejams arī iepakojums slimnīcām pa 100 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Servier (Ireland) Industries Ltd  
Gorey road, Arklow, Co. Wicklow  
Īrija

### Ražotājs

Les Laboratoires Servier Industrie  
905, route de Saran  
45520 Gidy  
Francija

Servier (Ireland) Industries Ltd  
Gorey road  
Arklow – Co. Wicklow – Īrija

Anpharm Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.  
03-236 Warszawa  
ul. Annopol 6B  
Polija

Laboratorios Servier, S.L.  
Avda. de los Madroños, 33  
28043 Madrid  
Spānija

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**  
S.A. Servier Benelux N.V.  
Tel: +32 (0)2 529 43 11

**Lietuva**  
UAB "SERVIER PHARMA"  
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

**България**  
Сервие Медикал ЕООД  
Тел.: +359 2 921 57 00

**Luxembourg/Luxemburg**  
S.A. Servier Benelux N.V.  
Tel: +32 (0)2 529 43 11

**Česká republika**  
Servier s.r.o.  
Tel: +420 222 118 111

**Magyarország**  
Servier Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 238 7799

**Danmark**  
Servier Danmark A/S  
Tlf: +45 36 44 22 60

**Malta**  
GALEPHARMA Ltd  
Tel: +(356) 21 247 082

**Deutschland**  
Servier Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)89 57095 01

**Nederland**  
Servier Nederland Farma B.V.  
Tel: +31 (0)71 5246700

**Eesti**  
Servier Laboratories OÜ  
Tel: +372 664 5040

**Norge**  
Servier Danmark A/S  
Tlf: +45 36 44 22 60

**Ελλάδα**  
ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 939 1000

**Österreich**  
Servier Austria GmbH  
Tel: +43 (1) 524 39 99

**España**  
Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Tel: +34 91 375 62 30

**Polska**  
Servier Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 (0) 22 594 90 00

**France**  
Les Laboratoires Servier  
Tel: +33 (0)1 55 72 60 00

**Portugal**  
Servier Portugal, Lda  
Tel.: +351 21 312 20 00

**Hrvatska**  
Servier Pharma, d. o. o.  
Tel.: +385 (0)1 3016 222

**România**  
Servier Pharma SRL  
Tel: +4 021 528 52 80

**Ireland**  
Servier Laboratories (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 663 8110

**Slovenija**  
Servier Pharma d. o. o.  
Tel.: +386 (0)1 563 48 11

**Ísland**  
Servier Laboratories  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**  
Servier Slovensko spol. s r.o.  
Tel.: +421 (0) 2 5920 41 11

**Italia**

Istituto Farmaco Biologico Stroder S.r.l.  
Tel: +39 06 669081

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22741741

**Latvija**

SIA Servier Latvia  
Tel: +371 67502039

**Suomi/Finland**

Servier Finland Oy  
P. /Tel: +358 (0)9 279 80 80

**Sverige**

Servier Sverige AB  
Tel : +46 (0)8 522 508 00

**United Kingdom**

Servier Laboratories Ltd  
Tel: +44 (0)1753 666409

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>