

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Thymanax 25 mg filmomhulde tabletten.

## **2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elk filmomhulde tablet bevat 25 mg agomelatine.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 61,84 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3 FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet [tablet].

Oranjegele, langwerpige, 9,5 mm lange, 5,1 mm brede filmomhulde tablet met blauwe opdruk van bedrijfslogo op één zijde.

## **4 KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van depressieve episoden.

Thymanax is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

De aanbevolen dagelijkse dosering is 25 mg, eenmaal daags oraal voor het slapen gaan.

Indien na een behandelingsduur van twee weken er geen verbetering van de symptomen is, mag de dosering worden verhoogd tot eenmaal daags 50 mg i.e. twee tabletten van 25 mg, samen in te nemen voor het slapen gaan.

De beslissing de dosis te verhogen dient in evenwicht te worden gebracht met een hoger risico op verhoging van transaminasen. Elke dosisverhoging tot 50 mg dient te worden gedaan op basis van voordeel/risico voor een individuele patiënt en onder strikte leverfunctietest-monitoring.

De leverfunctie moet worden onderzocht bij alle patiënten vóór aanvang van de behandeling. De behandeling dient niet gestart te worden indien transaminasewaarden 3 keer de bovenlimiet van normaal overschrijden (zie rubriek 4.3 en 4.4). Tijdens de behandeling moeten de transaminasen periodiek gemeten worden na ongeveer drie weken, zes weken (einde van de acute fase), na ongeveer twaalf en vierentwintig weken (einde van de onderhoudsfase) en daarna op klinische indicatie (zie rubriek 4.4). De behandeling dient te worden gestopt wanneer transaminasewaarden 3 keer de bovenlimiet van normaal overschrijden (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Bij het verhogen van de dosering, dienen leverfunctietests opnieuw te worden uitgevoerd met dezelfde frequentie als bij het instellen van de behandeling.

#### *Duur van de behandeling*

Patiënten met een depressie moeten behandeld worden voor een toereikende periode van ten minste 6 maanden om er zeker van te zijn dat zij vrij zijn van de symptomen.

#### *Omzetten van behandeling met een SSRI/SNRI antidepressivum naar agomelatine*

Patiënten kunnen ontwenningssymptomen krijgen na het staken van een SSRI/SNRI antidepressivum. De SmPC van de gebruikte SSRI/SNRI moet worden geraadpleegd over hoe de

behandeling moet worden afgebouwd om dit te voorkomen. Agomelatine kan direct worden gestart tijdens het terugbrengen van de dosering van een SSRI/SNRI (zie rubriek 5.1).

#### *Staken van de behandeling*

Bij het staken van de behandeling is geleidelijke vermindering van de dosering niet nodig.

#### Speciale populaties

##### *Ouderen*

De werkzaamheid en veiligheid van agomelatine (25 tot 50 mg/dag) zijn vastgesteld bij oudere depressieve patiënten (< 75 jaar). Er is geen effect gedocumenteerd bij patiënten  $\geq$  75 jaar. Daarom dient agomelatine niet te worden gebruikt door patiënten in deze leeftijdsgroep (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Er is geen dosisaanpassing nodig met betrekking tot leeftijd (zie rubriek 5.2).

##### *Nierfunctiestoornis*

Er werd geen relevante verandering vastgesteld van de farmacokinetische parameters van agomelatine bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie. Maar er is slechts een beperkt aantal klinische data beschikbaar over het gebruik van Thymanax bij depressieve patiënten met een ernstig of matig gestoorde nierfunctie. Derhalve moet men voorzichtig zijn met het voorschrijven van Thymanax aan deze patiënten.

##### *Leverinsufficiëntie*

Thymanax is gecontra-indiceerd bij patiënten met een leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

##### *Pediatrie patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Thymanax bij kinderen in de leeftijd vanaf 2 jaar voor de behandeling van depressieve episoden zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 4.4).

Er is geen relevante toepassing van Thymanax bij kinderen vanaf de geboorte tot 2 jaar voor behandeling van depressieve episoden.

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Thymanax filmomhulde tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (een van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Leverinsufficiëntie (i.e. cirrhosis of een actieve leveraandoening) of transaminasen die 3 X de bovenlimiet van normaal overschrijden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Gelijktijdige inname van krachtige CYP1A2-remmers (bijv. fluvoxamine, ciprofloxacine) (zie rubriek 4.5).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Controle van de leverfunctie

Gevallen van leverbeschadiging, inclusief leverfalen (er werden een paar uitzonderlijke gevallen met fatale afloop of levertransplantatie bij patiënten met risicofactoren m.b.t. de lever gerapporteerd), verhogingen van leverenzymen van meer dan 10 keer de bovenlimiet van normaal, hepatitis en geelzucht zijn gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met Thymanax in de postmarketingsetting (zie rubriek 4.8). De meeste deden zich voor tijdens de eerste maanden van de behandeling. Het patroon van leverbeschadiging is voornamelijk hepatocellulair met serumtransaminasewaarden die gewoonlijk terugkeren tot normale spiegels nadat het gebruik van Thymanax is gestopt.

**Men dient voorzichtig te zijn voordat de behandeling gestart wordt en zorgvuldige bewaking moet plaatsvinden van alle patiënten gedurende de behandeling, vooral bij risicofactoren voor leverbeschadiging of bij gelijktijdig ingenomen geneesmiddelen die worden geassocieerd met een risico op leverbeschadiging.**

- *Vooraf aan de behandeling*

Bij patiënten met risicofactoren voor leverbeschadiging zoals

- obesitas/overgewicht/niet-alcoholische leververvetting, diabetes,
- door alcoholgebruik veroorzaakte stoornis en/of substantieel alcoholgebruik

en bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die worden geassocieerd met een risico op leverbeschadiging dient behandeling van Thymanax alleen te worden voorgeschreven na een zorgvuldige overweging van de voordelen en risico's.

Leverfunctietesten dienen te worden uitgevoerd bij alle patiënten op baseline en de behandeling dient niet gestart te worden bij patiënten met ALAT en/of ASAT-waarden  $>3$  X de bovenlimiet van normaal op baseline (zie rubriek 4.3). Men dient voorzichtig te zijn bij toediening van Thymanax aan patiënten die vóór de behandeling verhoogde transaminasen hebben ( $>$  de bovenlimiet van het normale bereik en  $\leq 3$  keer de bovenlimiet van het normale bereik).

- *Frequentie van leverfunctietesten*

- Vóór de behandeling
- En dan:
  - na circa 3 weken
  - na circa 6 weken (einde van de acute fase),
  - na circa 12 en 24 weken (einde van de onderhoudsfase)
  - en daarna indien klinisch geïndiceerd.
- Bij het verhogen van de dosering, dienen opnieuw leverfunctietesten te worden uitgevoerd met dezelfde frequentie als bij het instellen van de behandeling.

Bij elke patiënt die verhoogde serumtransaminasen ontwikkelt, dienen de leverfunctietesten binnen 48 uur te worden herhaald.

#### *Gedurende de behandeling*

De behandeling met Thymanax dient onmiddellijk te worden gestopt wanneer:

- patiënten klachten of symptomen krijgen van mogelijke leverbeschadiging (zoals donkere urine, lichtgekleurde ontlasting, gele huid/ogen, pijn in de rechter bovenbuik, aanhoudende nieuw-begonnen en onverklaarbare vermoeidheid)
- serumtransaminasewaarden  $3X$  de bovenlimiet van normaal overschrijden.

Na staken van de Thymanax behandeling dienen regelmatig leverfunctietesten te worden uitgevoerd tot de serumtransaminasen weer normaal zijn.

#### Gebruik bij pediatrische patiënten

Thymanax wordt niet aanbevolen voor de behandeling van depressie bij patiënten jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid bij deze leeftijdsgroep. In klinisch onderzoek met kinderen en adolescenten die behandeld werden met andere antidepressiva werd meer suïciderelateerd gedrag (zelfmoordpoging en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, opstandig gedrag en boosheid) gezien in vergelijking met de placebogroep (zie rubriek 4.2).

#### Oudere personen

Er is geen effect van agomelatine gedocumenteerd bij patiënten  $\geq 75$  jaar, daarom dient agomelatine niet te worden gebruikt bij patiënten in deze leeftijdsgroep (zie ook rubriek 4.2 en 5.1).

#### Gebruik bij oudere personen met dementie

Thymanax mag niet gebruikt worden voor de behandeling van depressieve episoden bij oudere patiënten met dementie aangezien de veiligheid en werkzaamheid van Thymanax niet zijn vastgesteld bij deze patiënten.

#### Bipolaire stoornis/manie/hypomanie

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Thymanax bij patiënten met een bipolaire stoornis, manie of hypomanie in de voorgeschiedenis, en de toediening dient gestaakt te worden als de patiënt manische symptomen ontwikkelt (zie rubriek 4.8).

#### Zelfmoord/zelfmoordgedachten

Depressie gaat gepaard met een verhoogd risico op zelfmoordgedachten, zelfverwonding en zelfmoord (aan zelfmoord gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft aanwezig totdat een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat er geen verbetering optreedt in de eerste weken van de behandeling of zelfs langer, dienen patiënten onder streng toezicht gehouden te worden totdat de verbetering optreedt. Klinische ervaring leert dat het suïciderisico tijdens de eerste fasen van het herstel kan toenemen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van zelfmoordgerelateerde gebeurtenissen of een grote mate van zelfmoordgedachten voor het begin van de behandeling hebben een groter risico op zelfmoordgedachten of zelfmoordpogingen en moeten een zorgvuldige controle krijgen gedurende de behandeling. Een meta-analyse van placebo gecontroleerde klinische onderzoeken met antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische aandoeningen toonde een verhoogd risico op zelfmoordgedrag bij antidepressiva aan in vergelijking met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar. Tijdens de behandeling moeten patiënten en vooral de hoge risico patiënten goed in de gaten gehouden worden, vooral in het begin van de behandeling en bij het veranderen van de dosering. Patiënten (en de zorgverleners van de patiënten) moeten alert zijn op het nut van de controle op een klinische verslechtering, zelfmoordgedrag of gedachten en ongebruikelijke veranderingen in het gedrag en zij moeten onmiddellijk medisch advies vragen als deze symptomen zich voordoen.

#### Combinatie met CYP1A2-remmers (zie rubrieken 4.3 en 4.5)

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Thymanax met matige CYP1A2-remmers (bijv. propranolol, enoxacine). Hierdoor kan de blootstelling van agomelatine toenemen.

#### Lactose intolerantie

Thymanax bevat lactose. Patiënten met problemen door zeldzame erfelijke galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Mogelijke interacties die van invloed zijn op agomelatine

Agomelatine wordt voornamelijk door cytochroom P450 1A2 (CYP1A2) (90%) en CYP2C9/19 (10%) omgezet. Geneesmiddelen die een interactie hebben met deze isoenzymen kunnen de biologische beschikbaarheid van agomelatine verlagen of verhogen.

Fluvoxamine, een potente remmer van CYP1A2 en een matige remmer van CYP2C9, remt de omzetting van agomelatine in belangrijke mate waardoor de blootstelling aan agomelatine 60 maal (bereik 12-412) toeneemt.

Om deze reden is gelijktijdige toediening van agomelatine en krachtige CYP1A2-remmers (bijv. fluvoxamine, ciprofloxacine) gecontra-indiceerd.

De combinatie van agomelatine met oestrogenen (gematigde CYP1A2-remmers) leidt tot een veelvuldig verhoogde blootstelling van agomelatine. Hoewel er geen specifieke veiligheidsaspecten werden vastgesteld bij de 800 patiënten die in combinatie met het oestrogeen werden behandeld, is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van agomelatine met andere gematigde CYP1A2-remmers (bijv. propranolol, enoxacine), totdat er meer ervaring hiermee is (zie rubriek 4.4).

Rifampicine, een inductor van alle drie de cytochromen die betrokken zijn bij het metabolisme van agomelatine, kan de biologische beschikbaarheid van agomelatine verlagen.

Roken induceert CYP1A2 en er is aangetoond dat het de biologische beschikbaarheid van agomelatine verlaagt, met name bij zware rokers ( $\geq 15$  sigaretten/dag) (zie rubriek 5.2).

#### Mogelijke interacties met agomelatine die van invloed zijn op andere geneesmiddelen

*In vivo*, geeft agomelatine geen inductie van CYP450 isoenzymen. Agomelatine remt noch CYP1A2 *in vivo* noch CYP450 *in vitro*. Om deze reden zal agomelatine de blootstelling aan geneesmiddelen die door CYP450 worden omgezet niet beïnvloeden.

#### Geneesmiddelen met een sterke plasma eiwitbinding

Agomelatine heeft geen invloed op vrije geneesmiddelconcentraties van geneesmiddelen met een sterke binding aan plasma-eiwitten of andersom.

#### Andere medische producten

In fase I klinische onderzoeken is er geen bewijs gevonden van farmacokinetische of farmacodynamische interactie met geneesmiddelen die tegelijkertijd met Thymanax voorgeschreven zouden kunnen worden bij de doelgroep populatie. Deze geneesmiddelen zijn: benzodiazepines, lithium, paroxetine, fluconazol en theofylline.

#### Alcohol

De combinatie van Thymanax en alcohol is niet aan te raden.

#### Elektroshocktherapie (EST)

Er zijn geen ervaringen met gelijktijdige toepassing van agomelatine en EST. Uit onderzoek bij dieren zijn geen proconvulsieve eigenschappen naar voren gekomen (zie rubriek 5.3). Om deze reden worden klinische gevolgen van gelijktijdige toepassing van EST en Thymanax als onwaarschijnlijk beschouwd.

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van agomelatine bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Thymanax te vermijden tijdens de zwangerschap.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of agomelatine/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat agomelatine/metabolieten in melk wordt/worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Thymanax moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Voortplantingsonderzoeken bij ratten en konijnen hebben geen gevolgen te zien gegeven van agomelatine op de fertiliteit (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Echter, ervan uitgaande dat duizeligheid en somnolentie vaak voorkomende bijwerkingen zijn moeten patiënten voorzichtig omgaan met het rijden of bedienen van machines.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische onderzoeken hebben meer dan 8000 depressieve patiënten Thymanax ingenomen. De gevonden bijwerkingen waren meestal mild of matig en traden binnen de eerste twee weken op. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen waren hoofdpijn, misselijkheid en duizeligheid. Deze bijwerkingen waren meestal van voorbijgaande aard en leidden in het algemeen niet tot het staken van de therapie.

### Getabelleerde lijst van bijwerkingen

Onderstaande tabel vermeldt de bijwerkingen die waargenomen zijn in placebogecontroleerde en actief gecontroleerde klinische onderzoeken.

Bijwerkingen worden hieronder vermeld aan de hand van de afgesproken indeling: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De frequenties zijn niet gecorrigeerd voor placebo.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Voorkeursterm
Psychische stoornissen	Vaak	Angst
		Abnormale dromen*
	Soms	Zelfmoordgedachten of -gedrag (zie rubriek 4.4)
		Agitatie en verwante symptomen* (zoals prikkelbaarheid en rusteloosheid)
		Agressie*
		Nachtmerries*
		Manie/hypomanie* Deze symptomen kunnen ook te wijten zijn aan de onderliggende aandoening (zie rubriek 4.4)
Verwardheid*		
Zelden	Hallucinaties*	
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Duizeligheid
		Somnolentie
		Slapeloosheid
	Soms	Migraine
		Paresthesieën Restless legs-syndroom*
	Zelden	Acathisie*
Oogaandoeningen	Soms	Wazig zien
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Tinnitus*
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid
		Diarree
		Obstipatie
		Pijn in de buik

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Voorkeursterm
		Braken*
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Verhoogde ALAT en/of ASAT (in klinische onderzoeken werden verhogingen van > 3 maal de bovenlimiet van de normaalwaarden voor ALAT en/of ASAT opgemerkt bij 1,2% van de patiënten die 25 mg agomelatine per dag gebruikten en 2,6 % die 50 mg agomelatine per dag gebruikten vs. 0,5 % die placebo gebruikten).
	Soms	Verhoogde gamma-glutamyltransferase* (GGT) (>3 keer de bovenlimiet van de normaalwaarde)
	Zelden	Hepatitis
		Verhoogde alkalische fosfatase* (>3 keer de bovenlimiet van de normaalwaarde)
		Leverfalen*(1) Geelzucht*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Hyperhidrosis
		Eczeem
		Pruritus*
		Urticaria*
	Zelden	Erytheem (rash) Gezichtsoedeem en angio-oedeem*
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden	Urineretentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Moeheid
Onderzoeken	Vaak	Gewichtstoename*
	Soms	Gewichtsverlies*

\* Frequentie geraamd aan de hand van klinische onderzoeken voor bijwerkingen die werden opgemerkt aan de hand van spontane rapportage

(1) Er werden een paar uitzonderlijke gevallen met fatale afloop of levertransplantatie bij patiënten met risicofactoren m.b.t. de lever gerapporteerd.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Er is weinig ervaring met gevallen van overdosering van agomelatine. Ervaring met agomelatine bij overdosering heeft geleerd dat er melding is gemaakt van epigastralgie, somnolentie, moeheid, agitatie, angst, spanning, duizeligheid, cyanose of malaise.

Eén persoon die 2450 mg agomelatine had genomen, is hiervan spontaan hersteld zonder cardiovasculaire en biologische afwijkingen.



## Behandeling

Er zijn geen specifieke antidota tegen agomelatine bekend. De behandeling van overdosering dient te bestaan uit behandeling van klinische symptomen en routinetoezicht. Intramurale specialistische follow-up wordt aanbevolen.

## **5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Psychoanaleptica, andere antidepressiva, ATC-code: N06AX22

#### Werkingsmechanisme

Agomelatine is een melatonine-agonist (MT<sub>1</sub> en MT<sub>2</sub> receptoren) en een antagonist voor 5-HT<sub>2C</sub>. Onderzoek naar de bindingscapaciteit heeft aangetoond dat agomelatine geen effect heeft op de monoamine-opname en geen affiniteit heeft voor  $\alpha$ -/ $\beta$ -adrenerge, histaminerge, cholinerge, dopaminerge en benzodiazepinereceptoren.

Agomelatine resynchroniseert de circadiane ritmen in diermodellen met een verstoord circadiaan ritme. Agomelatine verhoogt noradrenaline en dopamine afgifte speciaal in de frontale cortex en heeft geen invloed op de extracellulaire serotonine spiegels.

#### Farmacodynamische effecten

Een antidepressief effect van agomelatine is aangetoond zowel in diermodellen van depressie (*learned helplessness test, despair test, chronic mild stress*) als in modellen met desynchronisatie van het circadiane ritme als in modellen gerelateerd aan stress en angst.

Bij mensen heeft Thymanax een positieve invloed op faseverschuivende eigenschappen: het induceert een fasevervroeging van slaap, lichaamstemperatuur en de aanmaak van melatonine.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van Thymanax bij depressie werden onderzocht in een klinisch programma bij 7900 patiënten die met Thymanax werden behandeld.

Tien placebogecontroleerde onderzoeken zijn uitgevoerd om het korte termijn effect van Thymanax te onderzoeken bij depressie bij volwassenen, met vaste dosis en/of opwaartse dosistitratie. Aan het einde van de behandeling (na 6 of 8 weken) was een significante werkzaamheid aangetoond van agomelatine 25-50 mg in 6 van de 10 korte termijn dubbelblinde placebo gecontroleerde onderzoeken. Het primaire eindpunt was de verandering in de HAM-D-17 score vanaf de basislijn. Agomelatine verschilde niet van placebo in twee onderzoeken waar de actieve controlemiddelen paroxetine of fluoxetine assay-sensitiviteit vertoonden. Agomelatine werd niet rechtstreeks vergeleken met paroxetine en fluoxetine daar deze comparators werden toegevoegd om assay-sensitiviteit van de onderzoeken zeker te stellen. In twee andere onderzoeken was het niet mogelijk enige conclusies te trekken omdat de actieve controlemiddelen paroxetine of fluoxetine niet verschilden van de placebo. In deze onderzoeken was het echter niet toegestaan de startdosis van hetzij agomelatine, paroxetine of fluoxetine te verhogen, zelf wanneer de respons niet adequaat was.

In alle positieve placebogecontroleerde onderzoeken is er ook bij ernstig depressieve patiënten werkzaamheid aangetoond (baseline HAM-D  $\geq 25$ ).

Responsiepercentages waren ook statistisch significant hoger bij Thymanax in vergelijking met placebo.

Superioriteit (2 onderzoeken) of niet-inferioriteit (4 onderzoeken) is in zes van de zeven werkzaamheidsonderzoeken in heterogene populaties van volwassen depressieve patiënten versus SSRI/SNRI (sertraline, escitalopram, fluoxetine, venlafaxine of duloxetine) aangetoond. Het antidepressieve effect werd bepaald met de HAM-D-17 score hetzij als primair of secundair eindpunt.

De handhaving van de werkzaamheid van het antidepressivum was aangetoond in een recidiefpreventieonderzoek. Patiënten die na 8/10 weken behandeling met Thymanax 25-50 mg eenmaal daags verbeterden werden gerandomiseerd op ofwel Thymanax 25-50 mg eenmaal daags of placebo voor de volgende 6 maanden. Thymanax 25-50 mg eenmaal daags liet een statistisch significant superieur resultaat zien vergeleken met placebo ( $p=0.0001$ ) op het primaire eindpunt, de preventie van depressieve relapse gemeten in tijd tot relapse. De incidentie van relapse gedurende de 6 maanden dubbelblinde follow-up was respectievelijk 22% voor Thymanax en 47% voor placebo.

Thymanax verandert de alertheid overdag en de geheugenfunctie niet bij gezonde proefpersonen. Bij depressieve patiënten die behandeld werden met Thymanax 25 mg verhoogde de slow wave sleep zonder wijziging van de hoeveelheid REM (rapid eye movement) slaap of de tijd tussen inslapen en eerste REM-slaap. Thymanax 25 mg vervroegt ook de tijd van inslapen en van minimale hartfrequentie. Vanaf de eerste week van de behandeling waren het inslapen en de kwaliteit van de slaap significant verbeterd met behoud van dagelijks functioneren zoals door patiënten beoordeeld.

In een specifiek vergelijkend onderzoek naar seksuele disfunctie bij depressieve patiënten die in remissie waren was er een numerieke trend (statistisch niet significant) van een mindere seksuele disfunctie, zoals opwinding of orgasme scores bij Thymanax t.o.v. venlafaxine gemeten met de Sex Effects Scale (SEAFX). De gepoolde analyse van onderzoeken waarbij de Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) werd gebruikt, toonde aan dat Thymanax niet geassocieerd was met seksuele disfunctie. Bij gezonde vrijwilligers bleef het seksuele functioneren met Thymanax gehandhaafd in vergelijking met paroxetine.

Thymanax had een neutraal effect op de hartslag en bloeddruk tijdens klinische onderzoeken.

Een onderzoek ontworpen voor het beoordelen van de discontinuatie symptomen m.b.v. de DESS (Discontinuation Emergent Signs and Symptoms) liet zien dat Thymanax geen discontinuatie syndroom teweegbracht na abrupt staken van de behandeling bij patiënten die in remissie waren. Thymanax heeft geen misbruikpotentieel laten zien in onderzoeken met gezonde proefpersonen bij gebruik van een specifieke visueel analoge schaal of de Addiction Research Center Inventory (ARCI) 49 checklist.

Een placebogecontroleerd 8 weken durend onderzoek van agomelatine 25-50 mg/dag bij oudere depressieve patiënten ( $\geq 65$  jaar,  $N=222$ , waarvan 151 op agomelatine) heeft een statistisch significant verschil aangetoond van 2,67 punten op de HAM-D totaalscore, het primaire resultaat. Analyse van de responderpercentages gaf een beter resultaat voor agomelatine. Er werd geen verbetering opgemerkt bij zeer oude patiënten ( $\geq 75$  jaar,  $N=69$ , waarvan 48 op agomelatine). De tolerantie van agomelatine bij ouderen was vergelijkbaar met die, die werd gezien bij de jongere volwassenen.

Een specifiek gecontroleerd 3 weken durend onderzoek is uitgevoerd bij patiënten die lijden aan een ernstige depressieve stoornis met onvoldoende verbetering bij paroxetine (een SSRI) of venlafaxine (een SNRI). Toen de behandeling van deze antidepressiva werd omgezet naar agomelatine, traden ontwenningsverschijnselen op na het staken van de SSRI of SNRI behandeling, of na abrupte stopzetting of na geleidelijke afbouw van de eerdere behandeling. Deze ontwenningsverschijnselen kunnen worden verward met een verminderde vroegtijdige werking van agomelatine.

Het percentage patiënten met ten minste één ontwenningsverschijnsel één week na staken van de SSRI / SNRI behandeling was lager in de lange afbouwgroep (geleidelijk afbouwen van de vorige SSRI / SNRI binnen 2 weken) dan in de korte afbouwgroep (geleidelijk afbouwen van de vorige SSRI / SNRI binnen 1 week) en de abrupte substitutiegroep (abrupt stoppen): respectievelijk 56,1%, 62,6% en 79,8%.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Thymanax in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van depressieve episoden (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrich gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie en biologische beschikbaarheid

Agomelatine wordt snel en goed ( $\geq 80\%$ ) geabsorbeerd na orale toediening. De absolute biologische beschikbaarheid is laag ( $< 5\%$  bij de therapeutische orale dosis) en de interindividuele variabiliteit is aanzienlijk. De biologische beschikbaarheid is verhoogd bij vrouwen in vergelijking tot mannen. De biologische beschikbaarheid wordt verhoogd door het nemen van orale anticonceptie en verlaagd door roken. De piek plasmaconcentratie is bereikt binnen 1 tot 2 uur.

Binnen de therapeutische doseringsrange neemt de systemische blootstelling aan agomelatine proportioneel toe met de dosering. Bij hogere doses is er een saturatie van het first pass effect. Voedselinname (standaardmaaltijd of vetrijke maaltijd) heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid of de absorptiesnelheid. De variabiliteit is bij vetrijk voedsel verhoogd.

### Distributie

Het steady state verdelingsvolume is ongeveer 35 liter en de plasma-eiwitbinding is 95% en is niet afhankelijk van de concentratie, en wordt niet door leeftijd of door een eventuele gestoorde nierfunctie beïnvloed maar de vrije fractie is verdubbeld bij patiënten met een leverinsufficiëntie.

### Biotransformatie

Na orale toediening wordt agomelatine snel omgezet, voornamelijk door CYP1A2 in de lever. CYP2C9 en CYP2C19 iso-enzymen zijn slechts in geringe mate verantwoordelijk voor de omzetting. De voornaamste metabolieten, gehydroxyleerd en gedemethyleerd agomelatine, zijn niet actief en worden snel geconjugeerd en uitgescheiden met de urine.

### Eliminatie

Agomelatine wordt snel uitgescheiden, de gemiddelde plasmahalfwaardetijd ligt tussen 1 en 2 uren. Er is een snelle klaring (ongeveer 1100 ml/min) en deze treedt voornamelijk op door metabolisme. De uitscheiding vindt voornamelijk (voor 80%) via de urine plaats in de vorm van metabolieten, terwijl onveranderde agomelatine in urine verwaarloosbaar is. De kinetiek verandert niet na herhaalde toediening.

### Nieraandoeningen

Bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie werd geen relevante wijziging van farmacokinetische parameters vastgesteld (n=8, enkele dosis van 25 mg), maar voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een ernstige of matige nierinsufficiëntie omdat slechts beperkte klinische data beschikbaar zijn voor deze patiënten (zie rubriek 4.2).

### Leveraandoeningen

In een specifiek onderzoek bij patiënten met levercirrose en chronische milde (Child-Pugh type A) of matige (Child-Pugh type B) leverinsufficiëntie, bleek de blootstelling aan agomelatine 25 mg aanzienlijk toegenomen (respectievelijk 70 maal en 140 maal), vergeleken met soortgelijke proefpersonen (qua leeftijd, lichaamsgewicht en rookgewoonte) zonder leverfalen (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.4).

### Ouderen

In een farmacokinetisch onderzoek bij oudere patiënten ( $\geq 65$  jaar) werd aangetoond dat bij een dosis van 25 mg de gemiddelde AUC en gemiddelde C<sub>max</sub> ongeveer 4 maal en 13 maal hoger waren voor patiënten  $\geq 75$  jaar oud in vergelijking met patiënten  $< 75$  jaar oud. Het totale aantal patiënten dat 50 mg ontving was te laag om conclusies te kunnen trekken. Dosisaanpassing bij oudere patiënten is niet noodzakelijk.

### Etnische groepen

Er zijn geen data over de invloed van ras op de farmacokinetiek van agomelatine.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Sederende effecten werden waargenomen bij muizen, ratten en apen na enkelvoudige en herhaalde toediening van hoge doses.

Bij knaagdieren werd een opvallende inductie van CYP2B en een matige inductie van CYP1A en CYP3A gezien vanaf 125 mg/kg/dag. Bij apen was de inductie gering voor CYP2B en CYP3A bij een dosering van 375 mg/kg/dag. Bij knaagdieren en apen werden geen toxische effecten op de lever waargenomen in toxiciteitsstudies met herhaalde doseringen.

Agomelatine gaat over in de placenta en foetussen van drachtige ratten.

Tijdens reproductieonderzoeken bij de rat en het konijn werd geen effect van agomelatine op de vruchtbaarheid, embryofoetale ontwikkeling en pre- en postnatale ontwikkeling gevonden.

Meerdere *in vitro* en *in vivo* standaard genotoxiciteitsonderzoeken toonden geen mutageen of clastogeen potentieel van agomelatine aan.

Bij carcinogeniteitsonderzoeken induceerde agomelatine een toename van de incidentie van levertumoren bij de rat en de muis bij doses die minstens 110 maal hoger waren dan de therapeutische dosis. Levertumoren vertonen hoogstwaarschijnlijk een verband met enzyminductie specifiek bij knaagdieren. De frequentie van goedaardige fibroadenomas van de borst geobserveerd bij de rat was verhoogd bij hoge opname (60 maal de blootstelling aan de therapeutische dosering), maar blijft binnen het bereik zoals in de controlegroep.

Farmacologische veiligheidsstudies toonden geen effect van agomelatine op hERG-stroom (human Ether à-go-go Related Gene) of op de actiepotentiaal van Purkinje cellen van de hond. Agomelatine toonde geen proconvulsieve eigenschappen op ip doseringen tot 128 mg/kg bij muizen en ratten.

Er werd geen effect van agomelatine waargenomen op gedragshoudingen, visuele en reproductieve functie bij jongere dieren. Er waren milde niet-dosisafhankelijke verlagingen in lichaamsgewicht gerelateerd aan de farmacologische eigenschappen en enige kleine effecten op het voortplantingssysteem zonder enige aantasting van de voortplantingsprestaties.

## 6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

- lactosemonohydraat
- maïszetmeel
- povidon K 30
- natriumzetmeelglycolaat type A
- stearinezuur
- magnesiumstearaat
- silica, colloïdaal watervrij

Filmomhulling:

- hypromellose
- geel ijzeroxide (E172)
- glycerol
- macrogol 6000
- magnesiumstearaat
- titaandioxide (E171)

De inkt op het tablet bevat schellak, propyleenglycol en indigotine (E132) aluminiumlak.

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Aluminium/PVC blisterverpakking in kartonnen dozen (met dagaanduiding).  
Verpakkingen bevatten 7, 14, 28, 42, 56, 84 en 98 filmomhulde tabletten.  
Verpakkingen van 100 filmomhulde tabletten voor ziekenhuisgebruik.  
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

## **7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Servier (Ireland) Industries Ltd  
Gorey Road, Arklow, Co. Wicklow  
Ierland

## **8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/08/498/001-008

## **9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING /VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 februari 2009  
Datum van laatste verlenging: 13 november 2013

## **10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

**MM/JJJJ**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De Vergunninghouder moet met de Bevoegde instanties tot overeenstemming komen over de indeling en de inhoud van de Artsenhandleiding met betrekking tot het voorschrijven vóór het middel in de betreffende Lidstaat op de markt wordt gebracht.

De Vergunninghouder moet zorgen dat alle artsen die Thymanax naar verwachting zullen voorschrijven of gebruiken tijdens het in de handen brengen en na het in de handel brengen worden voorzien van geactualiseerd educatief materiaal, met de volgende inhoud:

- De Samenvatting van de Productkenmerken;
- De Artsenhandleiding met betrekking tot het voorschrijven, inclusief een leverbewakingsplan.

De Artsenhandleiding met betrekking tot het voorschrijven moet de volgende kernpunten bevatten:

- De noodzaak om patiënten te informeren over het mogelijke risico van verhogingen van transaminasen, het risico op leverbeschadiging en interacties met krachtige CYP1A2-remmers (bijv. fluvoxamine, ciprofloxacine);
- De noodzaak om leverfunctietests uit te voeren bij alle patiënten vóór de start van de behandeling en vervolgens periodiek na ongeveer drie, zes (einde van de acute fase), twaalf en vierentwintig weken (einde van de onderhoudsfase) en daarna op klinische indicatie;
- De noodzaak om leverfunctietests uit te voeren met dezelfde frequentie als bij het instellen van de behandeling bij alle patiënten bij wie de dosering wordt verhoogd;
- Richtlijnen in geval van klinische verschijnselen van leverinsufficiëntie
- Richtlijnen in geval van abnormale leverfunctietests;
- Men dient voorzichtig te zijn bij toediening van de behandeling aan patiënten die vóór de behandeling verhoogde transaminasen vertoonden ( $>$  de bovenlimiet van de normaalwaarden en  $\leq 3$  maal de bovenlimiet van de normaalwaarde);
- Men dient voorzichtig te zijn wanneer de behandeling wordt voorgeschreven aan patiënten met risicofactoren voor leverbeschadiging, zoals obesitas / overgewicht / niet-alcoholische leververvetting, diabetes, door alcoholgebruik veroorzaakte stoornis en/of aan patiënten die grote hoeveelheden alcohol consumeren of die behandeld worden met geneesmiddelen die geassocieerd zijn met een risico op leverbeschadiging;
- Contra-indicatie bij patiënten met leverinsufficiëntie (bijv. cirrose of actieve leveraandoening);
- Contra-indicatie bij patiënten met transaminasewaarden die 3X de bovenlimiet van normaal overschrijden.
- Contra-indicatie bij patiënten die tegelijkertijd krachtige CYP1A2-remmers toegediend krijgen.

De Vergunninghouder moet met de nationale bevoegde instantie overeenstemming hebben bereikt over de vorm en de inhoud van de patiënteninformatiebrochure.

De Vergunninghouder zal ervoor zorgen dat alle artsen waarvan verwacht wordt dat ze Thymanax zullen voorschrijven of gebruiken, voorzien zijn van patiënteninformatiebrochures om aan hun patiënten mee te geven die dit geneesmiddel krijgen voorgeschreven.

De patiënteninformatiebrochure moet de volgende kernpunten bevatten:

- Informatie over het risico van leverfunctiebeschadiging en klinische symptomen van leverfunctieproblemen.
- Een richtlijn voor het tijdschema voor de leverfunctietesten
- Een bloedtestafsprakenherinnering



**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Omdoos**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Thymanax 25 mg filmomhulde tabletten  
Agomelatine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg agomelatine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose.  
Zie de bijsluiter voor overige informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

7 filmomhulde tabletten  
14 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
42 filmomhulde tabletten  
56 filmomhulde tabletten  
84 filmomhulde tabletten  
98 filmomhulde tabletten  
100 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING****10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Servier (Ireland) Industries Ltd  
Gorey Road, Arklow, Co. Wicklow  
Ierland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Batch

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Thymanax 25 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:

SN:

NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Thymanax 25 mg tabletten  
Agomelatine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Servier (Ireland) Industries Ltd

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

MA  
DI  
WO  
DO  
VR  
ZAT  
ZON

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Thymanax 25 mg filmomhulde tabletten** Agomelatine

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien hebt u hem later weer nodig.
- Hebt u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van bijwerkingen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. Zie rubriek 4.

#### **Inhoud van deze bijsluiter:**

1. Wat is Thymanax en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u Thymanax niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u Thymanax in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Thymanax?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Thymanax en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

Thymanax bevat de werkzame stof agomelatine. Het behoort tot een groep geneesmiddelen, antidepressiva genaamd, en u hebt Thymanax gekregen om uw depressie te behandelen. Thymanax wordt bij volwassenen gebruikt.

Depressie is een aanhoudende stemmingsstoornis met een negatieve uitwerking op het dagelijks leven. De symptomen van depressie variëren van persoon tot persoon, maar vaak omvatten zij zware bedroefdheid, gevoelens van lage eigenwaarde, gebrek aan belangstelling voor favoriete activiteiten, slaapstoornissen, gevoelens van vertraging, angstgevoelens en veranderingen in het lichaamsgewicht. De verwachte voordelen van Thymanax zijn het verminderen en geleidelijk wegnemen van de symptomen in verband met uw depressie.

#### **2. Wanneer mag u Thymanax niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- **Uw lever werkt niet goed (leveraandoening).**
- U neemt fluvoxamine (een ander geneesmiddel voor de behandeling van depressie) of ciprofloxacine (een antibioticum) in.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Er kunnen redenen zijn waarom Thymanax geen geschikt geneesmiddel voor u is:

- Als u geneesmiddelen inneemt waarvan bekend is dat ze de lever beïnvloeden. Vraag uw arts om advies welk geneesmiddel dit is.
- Als u last hebt van obesitas of overgewicht, vraag dan uw arts om advies.



- Vraag uw arts om advies als u diabetes bent.
- Als u vóór de behandeling verhoogde leverenzymen hebt, bepaalt uw arts of Thymanax geschikt voor u is.
- Als u bipolaire stoornis hebt, of als u manische symptomen (een periode van abnormaal intense opwinding en emoties) hebt ervaren of ontwikkelt, is het verstandig om met uw arts te spreken vóór het starten of voortzetten van het innemen van dit geneesmiddel (zie ook onder “Mogelijke bijwerkingen” in rubriek 4).
- Als u aan dementie lijdt, zal uw arts een individuele evaluatie maken om te zien of het goed is voor u om Thymanax in te nemen.

Tijdens uw behandeling met Thymanax:

*Wat te doen om mogelijk ernstige leverproblemen te voorkomen:*

- Uw arts moet hebben gecontroleerd of uw lever goed werkt **vóór aanvang van de behandeling**. Bij sommige patiënten kunnen tijdens de behandeling met Thymanax verhoogde bloedspiegels van leverenzymen worden vastgesteld. Daarom moeten testen worden gedaan op de volgende tijdstippen:

	Vóór aanvang of bij verhoging van de dosis	na circa 3 weken	na circa 6 weken	na circa 12 weken	na circa 24 weken
bloedtest	✓	✓	✓	✓	✓

Op basis van de beoordeling van deze testen zal uw arts beslissen of u Thymanax mag gebruiken of met het gebruik mag doorgaan (zie ook onder “Hoe neemt u Thymanax in?” in rubriek 3).

*Wees waakzaam op klachten of verschijnselen die erop wijzen dat uw lever mogelijk niet goed werkt*

- Als u een van deze klachten of verschijnselen van leverproblemen waameemt: **ongewoon donker worden van de urine, lichtgekleurde ontlasting, gele huid/ogen, pijn in de rechter bovenbuik, ongewone vermoeidheid (met name in verband met andere hierboven vermelde symptomen), vraag dan onmiddellijk advies van een arts die u mogelijk zal adviseren om te stoppen met het innemen van Thymanax.**

Het effect van Thymanax is niet gedocumenteerd bij patiënten van 75 jaar en ouder. Thymanax dient daarom niet te worden gebruikt bij deze patiënten.

*Zelfmoordgedachten en verslechtering van uw depressie*

Als u depressief bent kunt u soms zelfverwondings- of zelfmoordgedachten hebben. Deze kunnen toenemen als u voor het eerst begint met het innemen van antidepressiva, aangezien het antidepressieve effect van deze geneesmiddelen niet onmiddellijk merkbaar is. Normaal gesproken duurt dit rond de twee weken, maar soms langer.

Waarschijnlijk zult u zulke gedachten hebben:

- als u al eerder zelfverwondings- of zelfmoordgedachten had,
- als u een jonge volwassene bent. Informatie uit klinische onderzoeken toonden een verhoogd risico op zelfmoordgedrag aan bij volwassenen jonger dan 25 jaar met psychiatrische aandoeningen die behandeld werden met een antidepressivum.

Als u zelf zelfverwondings- of zelfmoordgedachten hebt op een bepaald moment, neemt u dan onmiddellijk contact op met uw arts of ga naar het ziekenhuis.

Wellicht vindt u het nuttig om aan uw familieleden of vrienden te vertellen dat u depressief bent en hen te vragen om deze bijsluiter te lezen. U zou hen kunnen vragen om het aan u te laten weten als zij denken dat uw depressie erger wordt of als zij bezorgd zijn over veranderingen in uw gedrag.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Thymanax is niet bestemd voor het gebruik bij kinderen en jongeren (onder de 18 jaar oud).

### **Neemt u nog andere geneesmiddelen in?**

Neemt u naast Thymanax nog andere geneesmiddelen in, of hebt u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Thymanax mag niet samen met bepaalde geneesmiddelen worden ingenomen (zie ook “*Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?*” in rubriek 2): fluvoxamine (een ander medicijn voor de behandeling tegen depressie) en ciprofloxacine (een antibioticum) kunnen de verwachte dosis agomelatine in uw bloed wijzigen.

U moet uw arts informeren als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt: propranolol (een bèta-blokker die wordt gebruikt bij de behandeling van hypertensie), enoxacine (antibioticum) en wanneer u meer dan 15 sigaretten per dag rookt.

### **Waarop moet u letten met alcohol?**

Het drinken van alcohol gedurende een behandeling met Thymanax wordt afgeraden.

### **Zwangerschap**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Borstvoeding**

Bespreek het geven van borstvoeding of een voornemen om borstvoeding te geven met uw arts. Als u Thymanax inneemt dient u de borstvoeding te staken.

Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

U kunt duizeligheid of slaperigheid ervaren die uw vermogen tot het besturen van een auto of een machine te bedienen kunnen beïnvloeden. Verzekert u ervan dat uw reacties normaal zijn voordat u auto gaat rijden of een machine bedienen.

### **Thymanax bevat lactose**

Als uw arts u verteld heeft dat u sommige suikers niet goed kunt verdragen is het verstandig om het innemen van Thymanax met uw arts te bespreken.

## **3. Hoe neemt u Thymanax in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering van Thymanax is één tablet (25 mg) voor het slapen gaan. In sommige gevallen kan uw arts een hogere dosering (50 mg) voorschrijven, dat wil zeggen twee tabletten tegelijk innemen voor het slapen gaan.

Bij de meeste depressieve personen begint Thymanax te werken op symptomen van depressie binnen twee weken na de start van de behandeling. Uw arts kan de behandeling met Thymanax voortzetten als u zich beter voelt, om te voorkomen dat de depressie terugkomt.

Uw depressie dient gedurende een voldoende periode van ten minste 6 maanden te worden behandeld om zeker te stellen dat u vrij bent van symptomen.

Stop de behandeling niet zonder uw arts om advies te vragen, zelfs als u zich beter voelt.

Thymanax is bedoeld om oraal (via de mond) in te nemen. U dient het tablet in zijn geheel door te slikken met water. Thymanax kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

*Hoe moet behandeling met een geneesmiddel tegen depressie (SSRI / SNRI) worden omgezet naar behandeling met Thymanax?*

Als uw arts uw behandeling met uw vorige antidepressivum (een SSRI of SNRI) omzet naar Thymanax, kan hij/zij u vertellen hoe u het gebruik van uw vorige geneesmiddel dient te staken bij het starten met Thymanax.

U kunt ontwenningsverschijnselen die verband houden met het stoppen van uw vorige geneesmiddelen ervaren gedurende een paar weken, zelfs als de dosering van uw vorige antidepressivum geleidelijk wordt afgebouwd.

Ontwenningsverschijnselen kunnen zijn: duizeligheid, verdoofd gevoel, slaapstoornissen, agitatie of angst, hoofdpijn, misselijkheid, braken en beven. Deze verschijnselen zijn meestal licht tot matig ernstig en verdwijnen spontaan binnen enkele dagen.

Indien met Thymanax wordt begonnen tijdens het afbouwen van de dosering van het voorgaande geneesmiddel, moeten mogelijk ontwenningsverschijnselen niet worden verward met een verminderde vroegtijdige werking van Thymanax.

Raadpleeg uw arts over de beste manier om te stoppen met uw voorgaande antidepressivum wanneer u gaat starten met Thymanax.

*Bewaking van de leverfunctie (zie ook rubriek 2):*

Uw arts zal laboratoriumonderzoeken uitvoeren om te controleren of uw lever goed werkt vóór aanvang van de behandeling en daarna periodiek tijdens de behandeling, doorgaans na 3 weken, 6 weken, 12 weken en 24 weken. Wanneer uw arts de dosis verhoogt tot 50 mg, dienen bij aanvang hiervan en vervolgens periodiek, gewoonlijk na 3 weken, 6 weken, 12 weken en 24 weken, laboratoriumonderzoeken te worden uitgevoerd. Daarna zullen onderzoeken worden uitgevoerd indien uw arts dat nodig vindt.

U mag Thymanax niet innemen indien uw lever niet goed werkt.

Als u nierproblemen hebt, zal uw arts uw individuele geval beoordelen om te bepalen of u veilig Thymanax kunt innemen.

### **Hebt u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u meer Thymanax hebt ingenomen dan nodig, of indien bijvoorbeeld een kind het geneesmiddel per ongeluk heeft ingenomen, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts.

De ervaring met overdosis van Thymanax is beperkt, maar tot de gemelde verschijnselen behoren pijn bovenaan in de maagstreek, slaperigheid, vermoeidheid, agitatie, angst, spanning, duizeligheid, cyanose of malaise.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem gewoon de volgende dosering op het gebruikelijke tijdstip.

De dagaanduiding die op de blisterverpakking gedrukt staat kan u helpen zich te herinneren wanneer u de vorige tablet hebt ingenomen.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Voordat u stopt met het innemen van dit geneesmiddel dient u dit met uw arts te bespreken.

Wanneer u de indruk hebt dat de werking van Thymanax te sterk of te zwak is, bespreek dit dan met uw arts.

Hebt u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De meeste bijwerkingen zijn mild of matig. Normaal gesproken verschijnen deze binnen de eerste twee weken van de behandeling en zijn meestal tijdelijk.

Deze bijwerkingen omvatten:

- Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen) : hoofdpijn.
- Vaak voorkomende bijwerkingen (kan maximaal 1 op de 10 personen treffen): duizeligheid, slaperigheid (sommolentie), moeilijkheden bij het in slaap komen (insomnia), misselijkheid (nausea), diarree, obstipatie, pijn in de buik, rugpijn, vermoeidheid, angst, abnormale dromen, verhoging van het leverenzymenpeil in uw bloed, braken, gewichtstoename.
- Bijwerkingen die soms voorkomen (kan maximaal 1 op de 100 personen treffen): migraine, tintelingen in de vingers en tenen (paresthesie), wazig zien, restless legs-syndroom (een stoornis die wordt gekenmerkt door een ongecontroleerde drang de benen te bewegen), oorsuizingen, excessief transpireren (hyperhidrose), eczeem, pruritus, urticaria (netelroos), agitatie, prikkelbaarheid, rusteloosheid, agressief gedrag, nachtmerries, manie/hypomanie (zie ook onder “*Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?*” in rubriek 2), zelfmoordgedachten of –gedrag, verwardheid, gewichtsverlies.
- Zelden voorkomende bijwerkingen (kan maximaal 1 op de 1000 personen treffen): ernstige huidirritatie (erythemateuze huiduitslag), gezichtsoedeem (zwellen) en angio-oedeem (zwellen van gezicht, lippen, tong en/of keel die ademhalings- en slikproblemen kan veroorzaken), hepatitis, gele verkleuring van de huid of het wit van de ogen (geelzucht), leverfalen\*, hallucinaties, niet stil kunnen zitten of liggen (wegens lichamelijke en mentale onrust), onvermogen om de blaas volledig te legen.

\*Er zijn een paar gevallen die resulteerden in levertransplantatie of overlijden gemeld.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u Thymanax?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.


Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is agomelatine. Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg agomelatine.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - lactosemonohydraat, maïszetmeel, povidon, natriumzetmeelglycolaat type A, stearinezuur, magnesiumstearaat en colloïdaal watervrij silica, hypromellose, glycerol, macrogol, geel ijzeroxide (E172) en titaandioxide (E171).
  - printinkt: schellak, profyleen glycol en indigotien (E132) en aluminiumlak.

### **Hoe ziet Thymanax eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Thymanax 25 mg filmomhulde tabletten zijn langwerpige, oranjegeel met blauwe opdruk van  op één zijde.

Thymanax 25 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen met dagaanduiding. De verpakkingen bevatten 7, 14, 28, 42, 56, 84 of 98 tabletten. Verpakkingen met 100 filmomhulde tabletten zijn ook verkrijgbaar voor ziekenhuisgebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Servier (Ireland) Industries Ltd  
Gorey Road  
Arklow, Co. Wicklow  
Ierland

### **Fabrikant**

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

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

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

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**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

**România**

Servier Pharma SRL  
Tel: +4 021 528 52 80

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).