

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Thymanax 25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg agomelatínu.

Pomocná látka so známym účinkom: každá tableta obsahuje 61,84 mg laktózy (ako monohydrátu)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta [tableta].

Oranžovožltá podlhovastá, 9,5 mm dlhá, 5,1 mm široká filmom obalená tableta s modrou potlačou loga spoločnosti na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba epizód veľkej depresie .
Thymanax je indikovaný dospelým.

4.2 Dávkovanie a spôsob podania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 25 mg raz denne, užitá perorálne pred spaním.

Po dvoch týždňoch liečby, ak nenastalo zlepšenie symptómov, môže byť dávka zvýšená na 50 mg raz denne, t.j. dve 25 mg tablety užitú naraz pred spaním.

Rozhodnutie zvýšiť dávku sa musí vykonať s prihliadnutím na vyššie riziko zvýšenia transamináz. Akékoľvek zvýšenie dávky na 50 mg sa má vykonať na základe pomeru prínos/riziko u jednotlivého pacienta a pri presnom dodržaní monitorovania pečeňových funkcií.

Testy pečeňových funkcií sa majú vykonávať u všetkých pacientov pred začatím liečby. Liečba sa nesmie začať, ak transaminázy presiahnu 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia (pozri časti 4.3 a 4.4).

Počas liečby sa majú transaminázy monitorovať pravidelne, po približne troch týždňoch, šiestich týždňoch (koniec akútnej fázy), po dvanástich týždňoch a dvadsiatich štyroch týždňoch (koniec udržiavacej fázy), a potom nasledovne, keď sú klinicky indikované (pozri tiež časť 4.4). Liečba sa má zastaviť, ak transaminázy presiahnu 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia.

Testy pečeňových funkcií sa majú opäť vykonávať pri zvýšení dávky s rovnakou frekvenciou ako na začiatku liečby.

Trvanie liečby

Pacienti s depresiou sa majú liečiť dostatočne dlhé obdobie, najmenej 6 mesiacov, aby sa tak zabezpečilo, že sú bez symptómov.

Zmena liečby z antidepresíva skupiny SSRI/SNRI na agomelatín

Po ukončení liečby antidepresívom skupiny SSRI/SNRI môžu pacienti zaznamenať príznaky z vysadenia.

Má sa konzultovať SPC súčasne užívaného SSRI/SNRI, ako ukončiť liečbu tak, aby sa týmto príznakom zabránilo. Agomelatín sa môže začať užívať ihneď počas znižovania dávky SSRI/SNRI (pozri časť 5.1).

Ukončenie liečby

Pri ukončení liečby nie je potrebné postupné znižovanie dávky.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Účinnosť a bezpečnosť agomelatínu (25 až 50 mg/deň) boli stanovené u starších pacientov s depresiou (< 75 rokov). U pacientov \geq 75 rokov nebol preukázaný účinok. Preto sa agomelatín nemá používať u pacientov v tejto vekovej skupine (pozri časti 4.4 a 5.1). Žiadna úprava dávky s ohľadom na vek nie je potrebná (pozri časť 5.2).

Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek nebola pozorovaná žiadna relevantná zmena farmakokinetických parametrov agomelatínu. Avšak k dispozícii sú iba obmedzené klinické údaje o použití Thymanaxu u depresívnych pacientov so závažným alebo stredne závažným poškodením funkcie obličiek, s epizódami veľkej depresie. Preto je potrebná opatrnosť pri predpisovaní Thymanaxu týmto pacientom.

Poškodenie funkcie pečene

Thymanax je kontraindikovaný u pacientov s poškodením funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Thymanaxu u detí od 2 rokov veku pokračujúcich v liečbe epizód veľkej depresie neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje (pozri časť 4.4).

Použitie Thymanaxu u detí vo veku od narodenia do 2 rokov na liečbu epizód veľkej depresie nie je opodstatnené.

Spôsob podávania

Na vnútorné použitie.

Filmom obalené tablety Thymanaxu sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Poškodenie funkcie pečene (napr. cirhóza alebo aktívne ochorenie pečene) alebo zvýšenie sérových transamináz presahujúce 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia (pozri časti 4.2 a 4.4).

Súbežné používanie silných inhibítorov CYP1A2 (napr. fluvoxamín, ciprofloxacín) (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovanie funkcií pečene

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov liečených Thymanaxom hlásené prípady poškodenia pečene, vrátane zlyhania pečene (u pacientov s rizikovými faktormi poškodenia pečene bolo výnimočne hlásených niekoľko prípadov s fatálnym následkom alebo transplantáciou pečene), zvýšenie hladín pečenej enzýmov presahujúcich 10-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia, hepatitídy a žltacky (pozri časť 4.8). Väčšina z nich sa vyskytla počas prvých mesiacov liečby. Forma poškodenia pečene je prevažne hepatocelulárna so sérovými transaminázami, ktoré sa obvykle vrátia k normálnym hladinám po prerušení liečby Thymanaxom.

Pred začatím liečby je potrebná opatrnosť a v priebehu liečby sa má u všetkých pacientov vykonávať dôsledné sledovanie, najmä ak sú prítomné rizikové faktory poškodenia pečene alebo pri súbežnej liečbe liekmi spojenými s rizikom poškodenia pečene.

- *Pred začatím liečby*

Liečba Thymanaxom sa má predpísať len po starostlivom zvážení prínosu a rizika u pacientov s rizikovými faktormi poškodenia pečene napr.:

- obezitou/nadváhou/nealkoholovým tukovým ochorením pečene, diabetom,
- poruchou užívania alkoholu a/alebo konzumáciou veľkého množstva alkoholu

a u pacientov súbežne užívajúcich lieky spojené s rizikom poškodenia pečene.

Počiatkové testy pečeňových funkcií sa majú vykonať u všetkých pacientov a liečba sa nesmie začať u pacientov, u ktorých počiatkové hodnoty ALT a/alebo AST > 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia (pozri časť 4.3). Pri podávaní Thymanaxu pacientom so zvýšenými transaminázami pred liečbou (> horná hranica normálneho rozmedzia a ≤ 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia) je potrebná opatrnosť.

- Frekvencia testov pečeňových funkcií

- pred začatím liečby

- a potom:

- po približne 3 týždňoch,
- po približne 6 týždňoch (koniec akútnej fázy),
- po približne 12 a 24 týždňoch (koniec udržiavacej fázy)
- a potom nasledovne, keď sú klinicky indikované.

- Testy pečeňových funkcií sa majú opäť vykonávať pri zvýšení dávky s rovnakou frekvenciou ako na začiatku liečby.

Ak sa rozvinú zvýšené sérové transaminázy u ktoréhokoľvek pacienta, majú sa testy pečeňových funkcií zopakovať do 48 hodín.

- *Počas liečby*

Liečba Thymanaxom sa má okamžite ukončiť:

- ak sa objavia symptómy alebo znaky možného poškodenia pečene (ako tmavý moč, svetlo sfarbená stolica, zožltnutie kože/očí, bolesť v pravej hornej časti brucha, pretrvávajúca vzniknutá a nevysvetliteľná únava).
- ak zvýšenie sérových transamináz presiahne 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia.

Po ukončení liečby Thymanaxom sa majú testy pečeňových funkcií opakovať, až kým sa sérové transaminázy nevrátia do normálu.

Pediatrická populácia

Thymanax sa neodporúča na liečbu depresie u pacientov mladších ako 18 rokov, keďže bezpečnosť a účinnosť Thymanaxu v tejto vekovej skupine neboli stanovené. V klinických štúdiách u detí a dospievajúcich liečených inými antidepresívami sa pozorovalo častejšie suicidálne správanie (suicidálny pokus a suicidálne myšlienky) a hostilita (hlavne agresia, protichodné správanie a hnev) v porovnaní s tými, ktorí boli liečení placebom (pozri časť 4.2).

Staršie osoby

U pacientov ≥ 75 rokov nebol preukázaný účinok agomelatínu, preto agomelatín nemá byť používaný u pacientov tejto vekovej skupiny (pozri tiež časti 4.2 a 5.1).

Použitie u starších osôb s demenciou

Thymanax sa nemá používať na liečbu epizód veľkej depresie u starších pacientov s demenciou, vzhľadom k tomu, že bezpečnosť a účinnosť Thymanaxu u týchto pacientov nebola stanovená.

Bipolárna porucha / mánia / hypománia

Thymanax sa má používať s opatrnosťou u pacientov s bipolárnou poruchou, mániou alebo hypomániou v anamnéze a liečba sa má ukončiť, ak sa u pacienta rozvíjajú manické symptómy (pozri časť 4.8).

Samovražda/samovražedné myšlienky

Depresia sa dáva do súvislosti so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, sebapoškodením a samovraždou (udalosti spojené so samovraždou). Toto riziko pretrváva až do nástupu zjavnej remisie. Nakoľko sa zlepšenie nemusí ukázať počas prvých alebo viacerých týždňov liečby, pacienti musia byť starostlivo monitorovaní, až kým nenastane zlepšenie. Vo všeobecnosti klinické skúsenosti ukazujú, že riziko samovraždy sa môže zvýšiť v skorých štádiách zotavovania.

Pacienti s anamnézou suicidálnych príhod alebo s významnými prejavmi samovražedných myšlienok pred začatím liečby, majú väčšie riziko samovražedných myšlienok alebo samovražedných pokusov, a preto majú byť starostlivo sledovaní počas liečby. Meta-analýza placebom kontrolovaných klinických skúšaní antidepresívnych liekov u dospelých pacientov so psychiatrickými poruchami ukázala zvýšené riziko samovražedného správania s antidepresívami, v porovnaní s placebom u pacientov mladších ako 25 rokov.

Pacientov, obzvlášť s vysokým rizikom suicidálnych myšlienok, je potrebné hlavne na začiatku liečby a po zmene dávkovania starostlivo monitorovať. Pacienti (a ich opatrovatelia) majú byť upozornení na potrebu sledovania výskytu klinického zhoršenia, samovražedného správania alebo myšlienok a neobyčajných zmien v správaní a vyhľadať lekársku pomoc hneď, ako sa tieto príznaky objavia.

Kombinácia s inhibítormi CYP1A2 (pozri časti 4.3 a 4.5)

Je potrebná opatrnosť pri predpisovaní Thymanaxu so stredne silnými inhibítormi CYP1A2 (napr. propranolol, enoxacín), ktoré môžu viesť k zvýšenej expozícii agomelatínu.

Intolerancia laktózy

Thymanax obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Potenciálne interakcie ovplyvňujúce agomelatín

Agomelatín je metabolizovaný hlavne cytochrómom P450 1A2 (CYP1A2) (90 %) a CYP2C9/19 (10 %). Lieky, ktoré interagujú s týmito izoenzýmami, môžu znižovať alebo zvyšovať biologickú dostupnosť agomelatínu.

Fluvoxamín, silný CYP1A2 a stredne silný CYP2C9 inhibítor významne inhibuje metabolizmus agomelatínu, výsledkom čoho je 60-násobné (rozmedzie 12-412) zvýšenie expozície agomelatínu. Preto súbežné podanie Thymanaxu so silnými inhibítormi CYP1A2 (napr. fluvoxamín, ciprofloxacín) je kontraindikované.

Kombinácia agomelatínu s estrogénmi (stredne silné inhibítory CYP1A2) má za následok niekoľkonásobnú zvýšenú expozíciu agomelatínu. Zatiaľ čo u 800 pacientov liečených v kombinácii s estrogénmi neboli žiadne špecifické signály o bezpečnosti, pri predpisovaní agomelatínu s inými stredne silnými inhibítormi CYP1A2 (napr. propranolol, enoxacín) je potrebná opatrnosť, dokiaľ sa nezíska viac skúseností (pozri časť 4.4).

Rifampicín, induktor všetkých troch cytochrómov podieľajúci sa na metabolizme agomelatínu, môže znížiť biologickú dostupnosť agomelatínu.

Fajčenie indukuje CYP1A2 a bolo preukázané, že znižuje biologickú dostupnosť agomelatínu, najmä u ťažkých fajčiarov (≥ 15 cigariet/deň) (pozri časť 5.2).

Potenciál agomelatínu ovplyvňovať iné lieky

In vivo agomelatín neindukuje izoenzýmy CYP450. Agomelatín neinhibuje ani CYP1A2 *in vivo* ani ostatné CYP450 *in vitro*. Preto agomelatín nemodifikuje expozíciu liekov metabolizovaných CYP 450.

Lieky s vysokou väzbou na plazmatické proteíny

Agomelatín nemodifikuje voľné koncentrácie liekov s vysokou väzbou na plazmatické proteíny alebo *vice versa*.

Iné lieky

Žiadne dôkazy o farmakokinetických alebo farmakodynamických interakciách s liekmi, ktoré môžu byť predpisované v cieľovej populácii súbežne s Thymanaxom neboli zistené v klinických skúšaníach 1. fázy: benzodiazepíny, lítium, paroxetín, flukonazol a teofylín.

Alkohol

Kombinácia Thymanaxu s alkoholom sa neodporúča.

Elektrokonvulzívna terapia (ECT)

Nie sú žiadne skúsenosti so súbežným používaním agomelatínu a ECT. Štúdie na zvieratách nepreukázali prokonvulzívne vlastnosti (pozri časť 5.3). Preto sa klinické dôsledky súbežnej liečby ECT s Thymanaxom považujú za nepravdepodobné.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití agomelatínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu Thymanaxu počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa agomelatín/metabolity vylučujú do materského mlieka u ľudí. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie agomelatínu/metabolitov do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko pre novorodencov/dojčatá nemôže byť vylúčené. Musí sa rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/zdržať sa liečby Thymanaxom, pričom treba brať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

Fertilita

Reprodukčné štúdie u potkana a kráľika preukázali, že agomelatín nemá žiadny účinok na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak vzhľadom na to, že závraty a ospalosť sú častými nežiaducimi účinkami, pacienti sa majú upozorniť na ich schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách užívalo Thymanax viac ako 8 000 pacientov s depresiou.

Nežiaduce účinky boli zvyčajne mierne alebo stredne závažné a vyskytovali sa v priebehu prvých dvoch týždňoch liečby. Najčastejšími nežiaducimi účinkami boli bolesť hlavy, nauzea a závraty. Tieto nežiaduce účinky boli obvykle prechodné a spravidla nevedli k prerušeniu liečby.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky v nižšie uvedenej tabuľke boli pozorované v placebom kontrolovaných a aktívne kontrolovaných klinických skúšaníach.

Nežiaduce účinky sú uvedené nižšie za použitia nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov). Frekvencie neboli upravené vzhľadom na placebo.

Trieda orgánového	Frekvencia	Preferovaný termín
-------------------	------------	--------------------

systemu		
Psychické poruchy	Časté	Úzkosť
		Abnormálne sny*
	Menej časté	Samovražedné myšlienky alebo správanie (pozri časť 4.4)
		Agitácia a súvisiace symptómy* (ako sú podráždenosť a únava)
		Agresivita*
		Nočné mory*
Zriedkavé	Mánia/hypománia* Tieto symptómy môžu byť tiež spôsobené základným ochorením (pozri časť 4.4). Stav zmätenosti*	
	Halucinácie*	
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Závrat
		Ospalosť
		Nespavosť
	Menej časté	Migréna Parestézia Syndróm nepokojných nôh*
Zriedkavé	Akatízia	
Poruchy oka	Menej časté	Rozmazané videnie
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	Tinitus*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Nauzea
		Hnačka
		Zápcha
		Bolesť brucha Vracanie*
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Zvýšené hladiny ALT a/alebo AST (v klinických skúškach, zvýšenia > 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia pre ALT a/alebo AST sa pozorovali u 1,2 % pacientov liečených agomelatínom v dávke 25 mg denne a 2,6 % pacientov liečených agomelatínom v dávke 50 mg denne vs. 0,5 % pacientov, ktorí dostávali placebo).
	Menej časté	Zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy* (GGT) (> 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia)
	Zriedkavé	Hepatitída
		Zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy* (> 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia) Zlyhanie pečene*(1) Žltáčka*
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
	Menej časté	Zvýšené potenie
		Ekzém Pruritus*

		Urtikária*
	Zriedkavé	Erytematózna vyrážka Edém tváre a angioedém*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močových ciest	Zriedkavé	Retencia moču*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Únava
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšenie telesnej hmotnosti*
	Menej časté	Zníženie telesnej hmotnosti*

* Frekvencia je stanovená z klinických skúšaní na nežiaduce účinky, ktoré boli zistené zo spontánneho hlásenia.

(1) U pacientov s rizikovými faktormi poškodenia pečene bolo výnimočne hlásených niekoľko prípadov s fatálnym následkom alebo transplantáciou pečene.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenie na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

S predávkovaním agomelatínom sú len obmedzené skúsenosti. Skúsenosti s predávkovaním agomelatínom naznačujú, že boli hlásené bolesť v epigastriu, somnolencia, únava, agitácia, úzkosť, tenzia, závrat, cyanóza alebo nevoľnosť.

Jeden jedinec, ktorý užil 2 450 mg agomelatínu, sa uzdravil spontánne bez kardiovaskulárnych a biologických abnormalít.

Liečba

Nie sú známe žiadne špecifické antidotá pre agomelatín. Liečba predávkovania má pozostávať z liečby klinických symptómov a rutinného monitorovania.

Odporúča sa lekárske sledovanie v špecializovanom zariadení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptiká, iné antidepresíva, ATC kód: N06AX22

Mechanizmus účinku

Agomelatín je melatonínergický agonista (MT₁ a MT₂ receptorov) a 5-HT_{2C} antagonist. Štúdie zisťujúce väzbu naznačujú, že agomelatín nemá účinok na vychytávanie monoamínov a nemá afinitu k α , β adrenergným, histaminergným, cholinergným, dopaminergným a benzodiazepínovým receptorom.

Agomelatín resynchronizuje cirkadiánne rytmy na zvieracích modeloch narušeného cirkadiánneho rytmu.

Agomelatín zvyšuje uvoľňovanie noradrenalínu a dopamínu špecificky vo frontálnej kôre a nemá žiadny vplyv na extracelulárne hladiny serotonínu.

Farmakodynamické účinky

Agomelatín preukázal účinok podobný antidepresívnemu na zvieracích modeloch depresie (test naučenej bezmocnosti, test zúfalstva, chronický mierny stres), ako aj na modeloch desynchronizácie cirkadiánneho rytmu a na modeloch súvisiacich so stresom a úzkosťou.

U ľudí má Thymanax pozitívne vlastnosti na fázový posun; navodzuje fázový posun spánku, znižovanie telesnej teploty a uvoľňovanie melatonínu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť Thymanaxu pri epizódach veľkej depresie boli skúmané v klinickom programe zahŕňajúcom 7 900 pacientov liečených Thymanaxom.

Desať placebom kontrolovaných skúšok bolo vykonaných na zistenie krátkodobej účinnosti Thymanaxu pri epizódach veľkej depresie u dospelých s fixnou dávkou a/alebo s titráciou dávky nahor. Na konci liečby (po 6 až 8 týždňoch) bola preukázaná signifikantná účinnosť agomelatínu 25-50 mg v šiestich z desiatich krátkodobých dvojito slepých placebom kontrolovaných skúškach. Primárnym koncovým ukazovateľom bola zmena skóre v HAM-D oproti počiatočným hodnotám. Agomelatín sa neodlišoval od placebo v dvoch skúškach, kde aktívna kontrola paroxetínu a fluoxetínu preukázala citlivosť voči skúšanju. Agomelatín nebol priamo porovnaný s paroxetínom a fluoxetínom, keďže tieto komparátory boli pridané za účelom zabezpečiť skúšku citlivosti v štúdiu. V dvoch iných skúškach nebolo možné dospieť k žiadnym záverom, pretože aktívne kontroly, paroxetín alebo fluoxetín, sa neodlišovali od placebo. Avšak, v týchto skúškach nebolo dovolené zvýšiť začiatočnú dávku agomelatínu, paroxetínu ani fluoxetínu, aj keď odpoveď nebola adekvátna.

Účinnosť bola tiež preukázaná u pacientov s ťažkou depresívnou epizódou (baseline HAM-D \geq 25) vo všetkých pozitívnych placebom kontrolovaných skúškach.

Miera terapeuticko-odozvy bola štatisticky významne vyššia pri Thymanaxe v porovnaní s placebom. Superiorita (2 skúšky) a non-inferiorita (4 skúšky) boli preukázané v šiestich zo siedmich skúškach účinnosti u heterogénnej populácie depresívnych dospelých pacientov proti SSRI/SNRI (sertralín, escitalopram, fluoxetín, venlafaxín alebo duloxetín). Antidepresívny účinok bol hodnotený s HAMD-17 skóre buď ako primárny alebo sekundárny koncový ukazovateľ.

Zachovanie antidepresívnej účinnosti bolo preukázané v skúške zameranej na prevenciu relapsov. Pacienti odpovedajúci na 8/10-týždňovú akútnu open-label liečbu Thymanaxom 25-50 mg raz denne boli randomizovaní buď na Thymanax 25-50 mg raz denne alebo na placebo počas ďalších 6 mesiacov. Thymanax 25-50 mg raz denne preukázal štatisticky významnú prevahu v porovnaní s placebom ($p = 0,0001$) v primárnom výstupnom kritériu, v prevencii relapsov depresie, hodnotených ako čas do relapsu. Incidencia relapsu počas 6-mesačného obdobia dvojito slepeho sledovania bola 22 % pri Thymanaxe a 47 % pri placebe.

U zdravých dobrovoľníkov Thymanax nemení dennú bdelosť a pamäť. U pacientov s depresiou liečba Thymanaxom 25 mg zvýšila pomalovlnný spánok bez zmeny zastúpenia REM (Rapid Eye Movement) alebo REM latencie spánku. Thymanax 25 mg tiež indukoval časový posun nástupu spánku a minimalizáciu srdcovej frekvencie. Od prvého týždňa liečby sa nástup a kvalita spánku signifikantne zlepšili bez dennej ťažkopádnosti podľa zhodnotenia pacientov.

V špecifickej skúške sexuálnej dysfunkcie porovnávajúcej skóre sexuálnej túžby alebo orgazmu pomocou stupnice SEXFX (Sex Effects Scale) bol u pacientov s depresiou v remisii na Thymanaxe zistený číselný trend (štatisticky nie významný) smerom k nižšiemu výskytu sexuálnych dysfunkcií ako u pacientov na venlafaxíne. Súhrnná analýza skúšok pomocou stupnice ASEX (Arizona Sexual Experience Scale) ukázala, že Thymanax nebol spojený so sexuálnou dysfunkciou. U zdravých dobrovoľníkov Thymanax chránil sexuálne funkcie v porovnaní s paroxetínom.

V klinických skúškach mal Thymanax neutrálny vplyv na srdcovú frekvenciu a krvný tlak.

V skúške určenej na zhodnotenie symptómov ukončenia liečby pomocou dotazníka Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS) u pacientov s depresiou v remisii, Thymanax neindukoval syndróm ukončenia liečby po náhlom prerušení liečby.

Thymanax nemá žiadny potenciál pre abúzus, ako bolo namerané v štúdiách u zdravých dobrovoľníkov, podľa špecifickej vizuálnej analógovej stupnice alebo podľa dotazníka ARCI (Addiction Research Center Inventory 49 check-list).

Placebom kontrolovaná 8-týždňová skúška agomelatínu 25-50 mg/deň u starších pacientov s depresiou (≥ 65 rokov, N=222, z toho 151 liečených agomelatínom) preukázala štatisticky významný rozdiel 2,67 bodov celkového skóre HAM-D, primárneho sledovaného ukazovateľa. Odpovedajúca hodnota analýzy favorizuje agomelatín. Žiadne zlepšenie sa nepozorovalo u veľmi starých pacientov (≥ 75 rokov, N=69, z toho 48 liečených agomelatínom). Tolerancia agomelatínu u starších pacientov bola porovnateľná s pozorovanou u mladších dospelých.

Špecifické kontrolované 3-týždňové skúšanie sa vykonalo u pacientov trpiacich veľkou depresívnou poruchou, u ktorých nedošlo k dostatočnému zlepšeniu paroxetínom (SSRI) alebo venlafaxínom (SNRI). Keď sa prechádza z týchto antidepresív na agomelatín príznaky z vysadenia sa objavujú po ukončení liečby pomocou SSRI alebo SNRI, buď po náhlom ukončení alebo po postupnom ukončení predchádzajúcej liečby. Tieto príznaky z vysadenia môžu byť zamenené s nedostatočným skorým účinkom agomelatínu.

Percento pacientov s najmenej jedným príznakom z vysadenia jeden týždeň po zastavení liečby SSRI/SNRI bolo nižšie v skupine s dlhou dobou znižovania dávky (postupné ukončenie predchádzajúcej liečby SSRI/SNRI počas 2 týždňov) ako v skupine s krátkou dobou znižovania dávky (postupné ukončenie predchádzajúcej liečby SSRI/SNRI počas 1 týždňa) a ako v skupine s náhlou substitúciou (náhle ukončenie): 56,1 %, 62,6 % a 79,8 %, v tomto poradí.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Thymanaxom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe epizód veľkej depresie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a biologická dostupnosť

Agomelatín sa po perorálnom podaní rýchlo a dobre (≥ 80 %) absorbuje. Absolútna biologická dostupnosť je nízka (< 5 % pri terapeutickom perorálnom podaní) a interindividuálna variabilita je významná. Biologická dostupnosť je zvýšená u žien v porovnaní s mužmi. Biologická dostupnosť sa zvyšuje užívaním perorálnych kontraceptív a znižuje fajčením. Maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne v priebehu 1 až 2 hodín.

V terapeutickom rozmedzí dávok sa systémová expozícia agomelatínu proporcionálne zvyšuje s dávkou. Pri vyšších dávkach sa vyskytuje saturácia first-pass efektu.

Príjem potravy (štandardné jedlo alebo jedlo s vysokým obsahom tuku) nemodifikuje biologickú dostupnosť alebo rýchlosť absorpcie. Variabilita je zvýšená s potravou s vysokým obsahom tuku.

Distribúcia

Distribučný objem v ustálenom stave je približne 35 l a väzba na plazmatické bielkoviny je 95 % bez ohľadu na koncentráciu a nemení sa s vekom ani u pacientov s poškodením funkcie obličiek, ale voľná frakcia je dvojnásobná u pacientov s poškodením funkcie pečene.

Biotransformácia

Po perorálnom podaní sa agomelatín rýchlo metabolizuje hlavne hepatálnym izoenzýmom CYP1A2; CYP2C9 a CYP2C19 izoenzýmy sú tiež zahrnuté, ale majú menší podiel.

Hlavné metabolity, hydroxylovaný a demetylovaný agomelatín nie sú aktívne a rýchlo sa konjugujú a vylučujú močom.

Eliminácia

Vylučovanie je rýchle, stredný plazmatický polčas je medzi 1 až 2 hodinami a klírens je vysoký (okolo 1100 ml/min) a v podstate metabolický.

Exkrécia je hlavne (80 %) močom a vo forme metabolitov, zatiaľ čo množstvo nezmeneného liečiva v moči je zanedbateľné.

Kinetika sa po opakovanom podávaní nemení.

Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek sa nepozorovala (n=8, jednorázová dávka 25 mg) žiadna relevantná zmena farmakokinetických parametrov, ale je potrebná opatrnosť u pacientov s ťažkým alebo stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek, pretože u týchto pacientov sú dostupné iba obmedzené klinické údaje (pozri časť 4.2).

Poškodenie funkcie pečene

V špecifickej štúdii zahŕňajúcej cirhotických pacientov s chronickým miernym (Child-Pugh typ A) alebo stredne ťažkým (Child-Pugh typ B) poškodením funkcie pečene bola expozícia agomelatínu 25 mg podstatne zvýšená (70-násobne a 140-násobne, v danom poradí) v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi (vek, hmotnosť a fajčiarsky návyk) bez zlyhania funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3, 4.4).

Staršie osoby

Vo farmakokinetickej štúdii u starších pacientov (≥ 65 rokov), bolo preukázané, že pri dávke 25 mg boli medián AUC a medián C_{max} asi 4-násobne a 13-násobne vyššie u pacientov vo veku ≥ 75 rokov v porovnaní s pacientmi vo veku < 75 rokov. Celkový počet pacientov užívajúcich 50 mg bol príliš nízky na vyvodenie akéhokoľvek záveru.

Nie je potrebná úprava dávky u starších pacientov.

Etnické skupiny

Neexistujú žiadne údaje o vplyve rasy na farmakokinetiku agomelatínu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Sedatívne účinky boli pozorované u myší, potkanov a opíc po jednorázovom a opakovanom podávaní vysokých dávok.

U hlodavcov bola pozorovaná výrazná indukcia CYP2B a stredne silná indukcia CYP1A a CYP3A od 125 mg/kg/deň, zatiaľ čo u opíc bola slabá indukcia CYP2B a CYP3A pri 375 mg/kg/deň.

V štúdiách toxicity opakovanej dávky u hlodavcov a u opíc nebola pozorovaná hepatotoxicita.

Agomelatín prechádza placentou a do plodov breživých samíc potkanov.

Reprodukčné štúdie u potkana a kráľika preukázali, že agomelatín nemá žiadny účinok na fertilitu, embryofetálny vývoj, ani na pre- a postnatálny vývoj.

Séria štandardných testov genotoxicity *in vitro* a *in vivo* uzaviera, že agomelatín nemá žiadny mutagénny alebo klastogénny potenciál.

V štúdiách karcinogenity indukoval agomelatín vzostup incidencie nádorov pečene u potkanov a myší pri dávke najmenej 110-násobne vyššej ako terapeutická dávka. Nádory pečene sú najpravdepodobnejšie spojené s enzýmovou indukciou špecifickou pre hlodavce. Frekvencia benígnych fibroadenómov prsníka pozorovaná u potkanov bola zvýšená pri vysokých expozíciách (60-násobok expozície pri terapeutickej dávke) ale ostáva v rozsahu kontroly.

Štúdie farmakologickej bezpečnosti nepreukázali účinok agomelatínu na hERG (human Ether-a-go-go Related Gene) prúd alebo akčný potenciál Purkyňových buniek u psa. Agomelatín nepreukázal prokonvulzívne vlastnosti pri dávke do 128 mg/kg i.p. u myší a potkanov.

Neboli pozorované žiadne účinky agomelatínu na prejavy správania juvenilných zvierat, vizuálne a reprodukčné funkcie. Boli pozorované mierne zníženia telesnej hmotnosti nezávislé na dávke súvisiace s farmakologickými vlastnosťami a niektoré menšie účinky na mužský reprodukčný systém bez akéhokoľvek poškodenia reprodukčných schopností.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

- monohydrát laktózy
- kukuričný škrob
- povidón K30
- sodná soľ karboxymetylškrobu A
- kyselina stearová
- magnéziumstearát
- koloidný oxid kremičitý bezvodý

Filmová vrstva:

- hypromelóza
- oxid železitý žltý (E172)
- glycerol
- makrogol 6000
- magnéziumstearát
- oxid titaničitý (E171)

Atrament potlače obsahujúci šelak, propylénglykol a hlinitý lak indigotínu (E132).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliník/PVC blister balený v papierových škatuľkách (kalendár).

Balenia obsahujúce 14, 28, 56, 84 a 98 filmom obalených tabliet.

Balenie obsahujúce 100 filmom obalených tabliet pre použitie v nemocniciach.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/498/002

EU/1/08/498/003
EU/1/08/498/005
EU/1/08/498/006
EU/1/08/498/007
EU/1/08/498/008

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. február 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. november 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

MM/YYYY

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (PSUR)**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/EC a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANI LIEKU

- **Plán riadenia rizík (Risk management plan, RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2. registračnej dokumentácie lieku a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku odsúhlasí formát a obsah príručky pre predpisujúceho lekára s národným kompetentným správny orgánom pred uvedením lieku na trh v členskom štáte.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku má zabezpečiť, že pri a po uvedení lieku na trh poskytne všetkým lekárom, u ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať alebo používať Thymanax, aktualizovaný edukačný materiál obsahujúci nasledujúce:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku;
- Príručku pre predpisujúceho lekára, vrátane schémy monitorovania pečeňových funkcií.

Príručka pre predpisujúceho lekára má obsahovať nasledujúce kľúčové údaje:

- potreba informovať pacientov o potenciálnom riziku zvýšenia hladín transamináz, riziku poškodenia pečene a interakciách so silnými inhibítormi CYP 1A2 (napr. fluvoxamín, ciprofloxacín);

- potreba vykonávať testy pečeňových funkcií u všetkých pacientov pred začatím liečby a potom pravidelne po približne troch, šiestich (koniec akútnej fázy), dvanástich a dvadsiatich štyroch týždňoch (koniec udržiavacej fázy), a potom, keď sú klinicky indikované;
- potreba vykonávať testy pečeňových funkcií pri zvýšení dávky: testy pečeňových funkcií sa majú opäť vykonávať s rovnakou frekvenciou ako na začiatku liečby;
- usmernenie v prípade klinických symptómov poruchy funkcie pečene;
- usmernenie v prípade abnormality testov pečeňových funkcií;
- je potrebná opatrnosť, keď sa liečba podáva pacientom so zvýšenými hladinami transamináz pred liečbou ($>$ horná hranica normálneho rozmedzia a \leq 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia);
- je potrebná opatrnosť, keď sa liečba predpisuje pacientom s rizikovými faktormi poškodenia pečene, napr. obezitou/nadváhou/nealkoholovým tukovým ochorením pečene, diabetom, poruchou užívania alkoholu a/alebo konzumáciou veľkého množstva alkoholu alebo súbežnou liečbou liekmi spojenými s rizikom poškodenia pečene;
- kontraindikácia u pacientov s poškodením funkcie pečene (t.j. cirhózou alebo aktívnym ochorením pečene);
- kontraindikácia u pacientov s transaminázami presahujúcimi 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia;
- kontraindikácia u pacientov súbežne užívajúcich silné inhibítory CYP1A2.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii má mať odsúhlasený formát a obsah príručky pre pacienta Národnou regulačnou autoritou v členskom štáte.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii má zaistiť, aby všetkým lekárom, u ktorých sa očakáva preskripcia Thymanaxu, boli poskytnuté príručky pre pacienta k distribúcii tým pacientom, ktorým bol predpísaný tento liek.

Príručka pre pacienta má obsahovať nasledujúce kľúčové odkazy:

- Informácie o riziku pečeňových reakcií a klinické znaky pečeňových problémov
- Návod k schéme monitorovania pečeňových funkcií
- Pripomenutie požadovaných krvných testov.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Thymanax 25 mg filmom obalené tablety
agomelatín

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg agomelatínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.
Pre ďalšie pokyny pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14	filmom obalených tabliet
28	filmom obalených tabliet
56	filmom obalených tabliet
84	filmom obalených tabliet
98	filmom obalených tabliet
100	filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[EU/1/08/498/002] 14 filmom obalených tabliet
[EU/1/08/498/003] 28 filmom obalených tabliet
[EU/1/08/498/005] 56 filmom obalených tabliet
[EU/1/08/498/006] 84 filmom obalených tabliet
[EU/1/08/498/007] 98 filmom obalených tabliet
[EU/1/08/498/008] 100 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Thymanax 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Thymanax 25 mg tablety
agomelatín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Les Laboratoires Servier

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ

Po
Ut
St
Št
Pi
So
Ne

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Thymanax 25 mg filmom obalené tablety

Agomelatín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Thymanax a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Thymanax
3. Ako užívať Thymanax
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Thymanax
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Thymanax a na čo sa používa

Thymanax obsahuje účinnú zložku agomelatín. Patrí do skupiny liekov nazývaných antidepresíva a vy ste Thymanax dostali na liečbu depresie.

Thymanax sa používa u dospelých.

Depresia je pretrvávajúca porucha nálady, ktorá zasahuje do každodenného života. Príznaky depresie sa líšia od jednej osoby k druhej, ale často zahŕňajú hlboký smútok, pocity bezcennosti, stratu záujmu o obľúbené činnosti, poruchy spánku, pocit spomalenosti, pocity úzkosti, zmeny telesnej hmotnosti. Očakávaným prínosom Thymanaxu je zníženie a postupné odstránenie príznakov súvisiacich s depresiou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Thymanax

Nepoužívajte Thymanax

- ak ste alergický na agomelatín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- **ak vám pečeň správne nepracuje (pri poškodení funkcie pečene),**
- ak užívate fluvoxamín (iný liek používaný na liečbu depresie) alebo ciprofloxacín (antibiotikum).

Upozornenia a opatrenia

Existujú dôvody, pre ktoré Thymanax nemusí byť pre vás vhodný:

- Ak užívate lieky, o ktorých je známe, že ovplyvňujú pečeň. Poradte sa so svojim lekárom, ktorých liekov sa to týka.
- Ak máte obezitu alebo nadváhu, poradte sa so svojim lekárom.
- Ak máte cukrovku, poradte sa so svojim lekárom.
- Ak máte pred liečbou zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, váš lekár rozhodne, či je pre vás Thymanax vhodný.

- Ak máte bipolárnu poruchu, ak ste zažili alebo sa u vás rozvíjajú manické príznaky (obdobie zvýšenej podráždenosti a emócií), poraďte sa so svojim lekárom skôr, ako začnete užívať tento liek alebo pred pokračovaním v liečbe týmto liekom (pozri tiež „Možné vedľajšie účinky“ v časti 4).
- Ak trpíte demenciou, váš lekár urobí osobitné hodnotenie, či je pre vás vhodné užívať Thymanax.

Počas liečby Thymanaxom:

Čo robiť, aby ste sa vyhli možným pečenným problémom:

- **Pred začatím liečby** musí lekár skontrolovať, či vaša pečeň pracuje správne. Preto sa v nasledujúcich časových intervaloch vykonajú kontrolné testy:

	Pred začatím liečby alebo pri zvýšení dávky	Približne po 3 týždňoch	Približne po 6 týždňoch	Približne po 12 týždňoch	Približne po 24 týždňoch
Krvné testy	✓	✓	✓	✓	✓

Na základe vyhodnotenia týchto testov váš lekár rozhodne, či môžete začať užívať alebo pokračovať v liečbe Thymanaxom (pozri tiež pod „Ako užívať Thymanax“ v časti 3).

Buďte pozorní k prejavom a príznakom, že vaša pečeň nepracuje správne

- **Ak spozorujete** ktorýkoľvek z týchto znakov a príznakov pečenných problémov: **neobvyklé stmavnutie moču, svetlo sfarbená stolica, zožltnutá koža/oči, bolesť v pravej hornej časti brucha, nezvyčajná únava (najmä v kombinácii s inými vyššie uvedenými príznakmi), vyhl'adajte okamžitú pomoc lekára, ktorý vám môže poradiť, aby ste prestali užívať Thymanax.**

Účinnosť Thymanaxu nie je preukázaná u pacientov vo veku 75 rokov a starších. Thymanax sa preto nemá u týchto pacientov používať.

Samovražedné myšlienky a zhoršenie vašej depresie

Ak máte depresiu, môžete mať niekedy sebapoškodzujúce alebo samovražedné myšlienky. Tieto myšlienky môžu byť častejšie od začiatku užívania antidepresív dovtedy, kým tieto lieky začnú účinkovať, obvykle okolo dvoch týždňov, ale niekedy aj dlhšie.

S väčšou pravdepodobnosťou môžete mať takéto myšlienky vtedy, ak:

- ste už mali v minulosti sebapoškodzujúce alebo samovražedné myšlienky,
- ste v mladom dospelom veku. Informácie z klinických skúšaní ukazujú na zvýšené riziko samovražedného správania u mladých dospelých (mladších ako 25 rokov) so psychiatrickými poruchami, ktorí boli liečení antidepresívami.

Ak máte kedykoľvek samovražedné alebo sebapoškodzujúce myšlienky, kontaktujte svojho lekára alebo priamo nemocnicu.

Môže byť vhodné informovať rodinu, alebo blízkych priateľov o tom, že máte depresiu a požiadať ich, aby si prečítali túto písomnú informáciu pre používateľa. Môžete ich požiadať, aby vám povedali, keď si myslia, že sa zhoršila vaša depresia alebo ak ich trápia zmeny vo vašom správaní.

Deti a dospievajúci

Thymanax nie je určený na použitie u detí a dospievajúcich (mladších ako 18 rokov).

Iné lieky a Thymanax

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Thymanax nesmiete užívať spolu s určitými liekmi (pozri tiež „*Neužívajte Thymanax*“ v časti 2): s fluvoxamínom (iný liek používaný na liečbu depresie), s ciprofloxacínom (antibiotikum) – môžu meniť očakávanú dávku agomelatínu vo vašej krvi.

Určite vášmu lekárovi povedzte ak užívate akýkoľvek z nasledujúcich liekov: propranolol (betablokátor používaný na liečbu hypertenzie), enoxacín (antibiotikum) a ak fajčíte viac ako 15 cigariet denne.

Thymanax a alkohol

Keď ste liečení Thymanaxom, pitie alkoholu sa neodporúča.

Tehotenstvo

Ak ste tehotná alebo dojdíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo plánujete otehotnieť, poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Dojčenie

Povedzte svojmu lekárovi, ak dojdíte alebo máte v úmysle dojčiť, pretože dojčenie sa má ukončiť, ak užívate Thymanax.

Predtým, ako začnete užívať akýkoľvek liek, poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Môžete pociťovať závraty alebo ospalosť, ktoré môžu ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Pred vedením vozidla alebo obsluhou strojov sa uistite, že sú vaše reakcie normálne.

Thymanax obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím Thymanaxu.

3. Ako užívať Thymanax

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka Thymanaxu je jedna tableta (25 mg) pred spaním. V niektorých prípadoch vám lekár môže predpísať vyššiu dávku (50 mg), t.j. dve tablety užívané naraz pred spaním.

Thymanax začína účinkovať na príznaky depresie u väčšiny pacientov s depresiou do dvoch týždňov od začiatku liečby. Váš lekár môže pokračovať v podávaní Thymanaxu, aj keď sa cítite lepšie, aby zabránil návratu depresie.

Vaša depresia má byť liečená dostatočne dlhú dobu, najmenej 6 mesiacov, aby sa zabezpečilo, že budete bez príznakov.

Aj keď sa začnete cítiť lepšie, neprestávajte liek užívať bez rady vášho lekára.

Thymanax je určený na perorálne použitie. Prehltnite tabletu a zapite ju vodou. Thymanax sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ako prejsť z iného antidepresíva (SSRI/SNRI) na Thymanax?

Ak vám váš lekár zmenil predchádzajúce antidepresívum zo skupiny SSRI alebo SNRI na Thymanax, odporučí vám, ako máte ukončiť liečbu prechádzajúcim liekom, kým začnete užívať Thymanax. Počas niekoľkých týždňov môžete zaznamenať príznaky z vysadenia spojené so zastavením vašej predchádzajúcej liečby, a to aj v prípade, ak je dávka vášho predchádzajúceho antidepresíva postupne znižovaná.

Príznaky z vysadenia zahŕňajú: závraty, strnulosť, poruchy spánku, nervozita alebo úzkosť, bolesti hlavy, pocit choroby, nevoľnosť a triaška. Tieto účinky sú zvyčajne mierne až stredne závažné a samovoľne zmiznú počas niekoľkých dní.

Ak sa liečba Thymanax začína počas znižovania dávky predchádzajúceho lieku, možné príznaky z vysadenia sa nemajú zamieňať s nedostatočným skorým účinkom Thymanax.

Poradte sa s vaším lekárom o najlepšom spôsobe, ako zastaviť liečbu predchádzajúcim antidepresívom na začiatku liečby Thymanaxom.

Sledovanie funkcie pečene (pozri tiež časť 2):

Váš lekár bude vykonávať laboratórne testy, aby skontroloval, či vaša pečeň správne pracuje, pred začatím liečby a potom pravidelne počas liečby, obvykle po 3 týždňoch, 6 týždňoch, po 12 týždňoch a po 24 týždňoch.

Ak váš lekár zvýši dávku na 50 mg, laboratórne testy sa majú vykonávať na začiatku tohto zvýšenia dávky a potom pravidelne počas liečby, obvykle po 3 týždňoch, 6 týždňoch, po 12 týždňoch a po 24 týždňoch. A potom nasledovne sa testy vykonávajú, ak to bude lekár považovať za nevyhnutné. Thymanax nesmiete užívať, keď vaša pečeň nepracuje správne.

Keď máte problémy s obličkami, váš lekár urobí osobitné hodnotenie, či je pre vás bezpečné užívať Thymanax.

Ak užijete viac Thymanaxu, ako máte

Ak ste užili viac Thymanaxu, ako ste mali, alebo ak napríklad dieťa užilo liek omylom, kontaktujte okamžite svojho lekára.

Skúsenosti s predávkovaním Thymanaxom sú obmedzené, ale hlásené príznaky zahŕňajú bolesť v hornej časti žalúdka, spavosť, únavu, rozrušenie, úzkosť, napätie, závrat, cyanózu (modrasté až tmavomodré sfarbenie kože a slizníc) alebo nevoľnosť.

Ak zabudnete užiť Thymanax

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Len pokračujte nasledujúcou dávkou v zvyčajnom čase.

Kalendár vytlačený na blistri obsahujúcom tablety vám pomôže zapamätať si, kedy ste naposledy užili tabletu Thymanaxu.

Ak prestanete užívať Thymanax

Poradte sa so svojím lekárom predtým, ako prestanete užívať tento liek.

Ak si myslíte, že účinok Thymanaxu je príliš silný alebo príliš slabý, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Väčšina vedľajších účinkov je slabá alebo mierna. Zvyčajne sa vyskytujú počas prvých dvoch týždňov liečby a sú obvykle prechodné.

Tieto vedľajšie účinky zahŕňajú:

- Veľmi časté nežiaduce účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb): bolesť hlavy.
- Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb): závraty, ospalosť (somnolencia), ťažkosti so spaním (insomnia), nevoľnosť (nauzea), hnačka, zápcha, bolesť brucha, bolesť chrbta, únava, úzkosť, abnormálne sny, zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov v krvi, vracanie, zvýšenie telesnej hmotnosti.
- Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať najviac 1 zo 100 osôb): migréna, mravčenie v prstoch na rukách a nohách (parestézia), rozmazané videnie, syndróm nepokojných nôh

(porucha charakterizované nekontrolovateľným nutkaním pohybovať nohami), hučanie v ušiach, zvýšené potenie (hyperhidróza), ekzém, svrbenie, urtikária (žihľavka), rozrušenie, podráždenosť, nepokoj, agresívne správanie, nočné mory, mánia/hypománia (nezvyčajné zmeny nálad) (pozri tiež „Upozornenia a opatrenia“ v časti 2), samovražedné myšlienky a správanie, zmätenosť, zníženie telesnej hmotnosti.

- Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať najviac 1 z 1 000 osôb): závažná kožná erupcia (erytematózna vyrážka), edém tváre (opuch) a angioedém (opuchnutie tváre, pier, jazyka a/alebo hrdla, ktoré môže spôsobiť ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním), hepatitída (zápal pečene), žlté sfarbenie kože alebo očných bielok (žltáčka), zlyhanie pečene*, halucinácie, nechopnosť ostať pokojný (kvôli fyzickému a psychickému nepokoju), neschopnosť úplne vyprázdniť močový mechúr.

* Bolo hlásených niekoľko prípadov, ktoré viedli k transplantácii pečene alebo úmrtiu.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Thymanax

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistri. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Thymanax obsahuje

- Liečivo je agomelatín. Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg agomelatínu.
- Ďalšie zložky sú:
 - monohydrát laktózy, kukuričný škrob, povidón, sodná soľ karboxymetylškrobu A, kyselina stearová, magnéziumstearát, koloidný oxid kremičitý bezvodý,
 - hypromelóza, glycerol, makrogol, oxid železitý žltý (E172), oxid titaničitý (E171).
 - atrament potlač: šelak, propylénglykol a hlinitý lak indigotínu (E132).

Ako vyzerá Thymanax a obsah balenia

Thymanax 25 mg filmom obalené tablety sú podlhovasté oranžovožlté tablety s modrou potlačou

„loga spoločnosti“  na jednej strane.

Thymanax 25 mg filmom obalené tablety sú dostupné v kalendárových blistroch. Balenia obsahujú 14, 28, 56, 84 alebo 98 tabliet. Tiež sú dostupné balenia obsahujúce 100 tabliet pre použitie v nemocniciach.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca:

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

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

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

DANVAL, S.A.
Tel: +34 91 748 96 30

Polska

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

France

Les Laboratoires Servier

Portugal

Servier Portugal, Lda

Tel: +33 (0)1 55 72 60 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

Tel.: +351 21 312 20 00

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry
<http://www.ema.europa.eu>