

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Thymanax 25 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

25 mg agomelatint tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 61,84 mg laktózt tartalmaz (laktóz-monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta [tabletta].

Narancssárga-sárga, hosszúkás 9,5 milliméter hosszú és 5,1 milliméter széles filmtabletta, egyik oldalán kék színnel nyomtatott vállalati emblémával.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Thymanax major depresszív epizódok kezelésére javallott felnőttek számára.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A javasolt napi adag 25 mg szájon át, az esti lefekvéskor bevéve.

Kéthetes kezelés után – ha a tünetek nem javulnak – a napi adag 50 mg-ra (2 db 25 mg-os tablettá) növelhető, ezt egyszerre, az esti lefekvéskor kell bevenni.

A dózisemelésről szóló döntés előtt mérlegelni kell a transzamináz-szint emelkedés fokozott kockázatát. Az adagot 50 mg-ra emelni csak a beteg egyedi előny/kockázat profiljára alapozva és a májfunkció monitorozásának szigorú figyelembe vételével szabad.

A kezelés megkezdése előtt minden betegnél májfunkciós vizsgálatokat kell végezni. A kezelés nem kezdhető meg, ha a transzamináz-szint meghaladja a normálérték felső határának háromszorosát (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A kezelés során a transzamináz-szintet időközönként ellenőrizni kell, kb. 3 hét múlva, 6 hét múlva (az akut fázis végén), 12 hét múlva és 24 hét múlva (a fenntartó fázis végén), valamint ezt követően, amikor klinikailag indokolt (lásd még 4.4 pont). A terápiát abba kell hagyni, ha a transzamináz-szint meghaladja a normálérték felső határának háromszorosát.

Az adag emelésekor a májfunkciós vizsgálatokat újra el kell végezni, ugyanolyan időközönként, mint a kezelés kezdetekor.

A kezelés időtartama

A depressziós betegeket a tünetmentesség biztosítása érdekében elegendő ideig, legalább 6 hónapon keresztül kell kezelni.

Váltás SSRI/SNRI antidepresszáns terápiáról agomelatindra

A betegek az SSRI/SNRI antidepresszáns leállítását követően elvonási tüneteket tapasztalhatnak.

A korábbi SSRI/SNRI készítmény alkalmazási előírásában kell megnézni a kezelés leállításának menetét, hogy ez elkerülhető legyen. Az agomelatin adását az SSRI/SNRI dózisének csökkentésével párhuzamosan azonnal el lehet kezdeni (lásd 5.1 pont).

A kezelés abbahagyása

A kezelés abbahagyásakor nem szükséges fokozatosan csökkenteni a gyógyszeradagot.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az agomelatin (25-50 mg/nap) hatásosságát és biztonságosságát idős depressziós betegeknél (<75 év) igazolták. 75 éves vagy idősebb betegeknél a hatásosság nem bizonyított. Emiatt az agomelatin alkalmazása ebben a korcsoportban nem javasolt (lásd 4.4 és 5.1 pont). Az adagolást nem szükséges az életkor függvényében módosítani (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

A megfigyelések szerint az agomelatin farmakokinetikai paraméterei súlyosan károsodott veseműködésű betegeknél nem módosulnak jelentős mértékben. A klinikai adatok azonban korlátozottak olyan esetek tekintetében, amikor az agomelatin súlyos vagy közepesen súlyos mértékben károsodott veseműködésű, major depressziós betegeknél alkalmazzák. Ezért ezeknél a betegeknél az agomelatin felírásakor óvatosan kell eljárni (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Károsodott májműködésű betegek számára az agomelatin ellenjavallt (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az agomelatin biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél idősebb gyermekek esetében major depressziós epizódok kezelésére nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 4.4 pont). Az agomelatin két éven aluli gyermekeknél a major depressziós epizódok kezelése esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Thymanax tableta étkezés közben, vagy attól függetlenül egyaránt bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Károsodott májműködés (azaz cirrhosis vagy aktív májbetegség), vagy a transzamináz-szinteknek a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó értéke (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Erős hatású CYP1A2-gátlók (pl. fluvoxamin, ciprofloxacín) egyidejű alkalmazása (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A májfunkció monitorozása

A forgalomba kerülést követően az agomelattinnal kezelt betegeknél májkárosodással járó eseteket, köztük májelégtelenséget (néhány kivételes esetet jelentettek hepatikus rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél, melyek halállal vagy májtranszplantációval végződtek), a normálérték felső határát tízszeresen meghaladó májenzimszint-emelkedést, májgyulladást és sárgaságot jelentettek (lásd 4.8 pont). Ezek többsége a kezelés első hónapjaiban jelentkezett. A máj károsodása többnyire hepatocellularis jellegű, emelkedett szérumban transzamináz-szinttel, ami az agomelatin-kezelés felfüggesztése után általában visszatért a normális értékre.

A kezelés megkezdése előtt elővigyázatosság, a kezelés időtartama alatt pedig szoros követés szükséges minden beteg esetében, különösen akkor, amikor a májkárosodás kockázati tényezői, vagy májkárosodás kockázatával járó gyógyszerek egyidejű szedése fennáll.

- *A kezelés megkezdése előtt*

Az agomelatin-kezelés csak a kockázat/előny gondos mérlegelését követően rendelhető olyan betegeknek, akiknél fennállnak a májkárosodás kockázati faktorai, mint például

- az obesitas, túlsúly, nem alkoholos eredetű zsírmáj, diabetes
- alkoholbetegség és/vagy jelentős mennyiségű alkoholfogyasztás,

és az olyan betegeknek, akik egyidejűleg a májkárosodás kockázatával járó gyógyszereket kapnak.

Minden betegnél kiindulási májfunkciós vizsgálatot kell végezni, és a kezelés nem kezdhető meg azoknál a betegeknél, akiknél az ALAT és/vagy ASAT kiindulási értéke meghaladja a normálérték felső határának háromszorosát (lásd 4.3 pont). Elővigyázatosság szükséges, ha az agomelatint olyan betegeknek adják, akiknek a transzamináz-szintje már a kezelés előtt emelkedett (a normálérték felső határánál magasabb, és legfeljebb annak háromszorosa).

- Májfunkciós vizsgálatok gyakorisága

- a kezelés megkezdése előtt

- majd ezt követően:

- kb. 3 hét múlva,
- kb. 6 hét múlva (az akut fázis végén),
- kb. 12 és 24 hét múlva (a fenntartó fázis végén)
- valamint ezt követően, amikor klinikailag indokolt.

- Az adag emelésekor a májfunkciós vizsgálatokat újra el kell végezni, ugyanolyan időközönként, mint a kezelés kezdetekor.

Minden olyan betegnél, akinek a szérum transzamináz-szintje megemelkedik, a májfunkciós vizsgálatot 48 órán belül meg kell ismételni.

- *A kezelés során*

Az agomelatin-kezelést azonnal meg kell szakítani, ha:

- a betegnél lehetséges májkárosodásra utaló panaszok vagy tünetek mutatkoznak (mint például a sötét vizelet, világos széklet, sárgaság, jobb oldali felhasi fájdalom, új keletű, elhúzódó és ismeretlen háttérű fáradtság).
- a szérum transzamináz-szint emelkedése meghaladja a normálérték felső határának háromszorosát.

Az agomelatin-kezelést felfüggesztését követően a májfunkciós vizsgálatokat egészen addig kell ismételni, amíg a szérum transzamináz-szintek vissza nem térnek a normál értékre.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

Az agomelatin nem javasolt depresszió kezelésére 18 évesnél fiatalabb betegeknél, mert hatásosságát és biztonságosságát ebben a korcsoportban nem állapították meg. A klinikai vizsgálatok során más antidepresszánsokkal kezelt gyermeknél vagy serdülőknél a placebo-csoportban megfigyeltél gyakrabban észleltek öngyilkos magatartást (öngyilkossági kísérletet és öngyilkossági gondolatokat, ellenséges viselkedést (mindenelőtt agressziót, ellenkező magatartást, dühkitörést) (lásd 4.2 pont).

Idősebb emberek

Az agomelatin hatásossága 75 éves vagy idősebb betegeknél nem bizonyított, ezért az agomelatint az ebbe a korcsoportba tartozó betegek nem alkalmazhatják (lásd még 4.2 és 5.1 pont).

Demenciában szenvedő idősebb emberek kezelése

Az agomelatin nem alkalmazható major depressziós és demens idős betegek kezelésére, mert biztonságosságát és hatásosságát ezeknél a betegeknél nem igazolták.

Bipoláris betegség/ mánia/ hipománia

A kórelőzményben szereplő bipoláris betegség, mánia vagy hipománia esetén körültekintően kell alkalmazni az agomelatint, és abba kell hagyni az adását, ha a betegnél mániás tünetek jelentkeznek (lásd 4.8 pont).

Öngyilkosság/öngyilkossági gondolatok

Depresszió esetén fokozott az öngyilkossági gondolatok, az önkárosító magatartás és az öngyilkosság (öngyilkossággal kapcsolatos események) megjelenésének veszélye. A kockázat mindaddig fennáll, amíg jelentős remisszió nem következik be. Mivel előfordulhat, hogy a kezelés első néhány hete alatt, vagy még később sem történik javulás, a betegeket állapotuk javulásáig szoros ellenőrzés alatt kell tartani. Általános klinikai tapasztalat, hogy az öngyilkosság veszélye a gyógyulás korai szakaszában fokozódhat.

Azok a betegek, akiknek kórelőzményében öngyilkossággal kapcsolatos események szerepelnek, vagy akiket jelentős mértékben foglalkoztatnak öngyilkossági gondolatok a terápia megkezdése előtt, az öngyilkossági gondolatok és kísérletek fokozott kockázatának vannak kitéve, ezért a kezelés alatt gondos megfigyelést igényelnek. A pszichiátriai betegségben szenvedő felnőttek bevonásával végzett, antidepresszánsokat vizsgáló, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok metaanalízise kimutatta, hogy a 25 évnél fiatalabb betegekben az öngyilkos magatartás kockázata az antidepresszáns szedőkben fokozottabb, mint a placebót szedőkben.

A betegeket, különösen a magas kockázati csoportba tartozókat a gyógyszeres kezelés során gondos felügyelet alatt kell tartani, főként a terápia kezdetén, és a dózismódosításokat követően. A betegeket (és gondviselőiket) figyelmeztetni kell arra, hogy figyeljék a klinikai rosszabbodás, az öngyilkos magatartás vagy öngyilkossági gondolatok, vagy szokatlan magatartásbeli változások bármilyen megjelenését, és ha a felsorolt tünetek valamelyikét észlelik, sürgősen forduljanak orvoshoz.

Kombináció CYP1A2 inhibitorokkal (lásd 4.3 és 4.5 pont)

A CYP1A2 közepesen erős gátlóival (pl. propranolol, enoxacin) az agomelatin csak fokozott körültekintéssel adható együtt, az agomelatin-expozíció növekedhet.

Laktóz-intolerancia

A Thymanax laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljeslaktáz-hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az agomelatin érintő, lehetséges kölcsönhatások

Az agomelatin érintő, lehetséges kölcsönhatások: Az agomelatin elsősorban a citokróm P450 rendszer CYP1A2 (90%) és CYP2C9/19 (10%) izoenzimjei metabolizálják. Az említett izoenzimekkel kölcsönhatásba lépő gyógyszerek hatására csökkenhet vagy növekedhet az agomelatin biohasznosulása. A CYP1A2 működését erőteljesen, a CYP2C9-ét közepes mértékben gátló fluvoxamin nagymértékben hátráltatja az agomelatin metabolizmusát, melynek eredményeként az agomelatin-expozíció 60-szorosra (12-412-szorosra) növekszik.

Az agomelatin ezért ellenjavallt erős hatású CYP1A2-gátlóval (pl. fluvoxaminnal, ciprofloxacinnal) együtt alkalmazni.

Az agomelatin és ösztrogének (mérsékelt CYP1A2 inhibitorok) kombinációja az agomelatin-expozíciót többszörösére növeli. Bár a 800 beteg ösztrogénnel kombinált kezelése során nem észleltek ezzel összefüggő biztonságossági jeleket, a CYP1A2 mérsékelt inhibitoraival (pl. propranolol, enoxacin) való együttadáskor bővebb tapasztalat összegyűléséig indokolt az óvatosság (lásd 4.4 pont). A rifampicin, mint az agomelatin metabolizmusában résztvevő mindhárom citokróm enzim induktora, csökkentheti az agomelatin biohasznosulását.

A dohányzás a CYP1A2 induktora és kimutatták, hogy csökkenti az agomelatin biohasznosulását, különösen erős dohányosoknál (legalább napi 15 szál cigaretta) (lásd 5.2 pont).

Az agomelatin más gyógyszereket befolyásoló, esetleges hatása

Az agomelatin *in vivo* nem serkenti a CYP450 izoenzim működését. Az agomelatin nem gátolja sem *in vivo* a CYP1A2, sem *in vitro* más CYP450 enzimek működését. Ezért az agomelatin nem módosítja a CYP450 izoenzimrendszer által metabolizált más gyógyszerek expozícióját.

Egyéb gyógyszerek

Az I. fázisú klinikai vizsgálatok nem igazoltak farmakokinetikai vagy farmakodinámiás kölcsönhatásokat olyan gyógyszerekkel, amelyeket a célcsoportban egyidejűleg írhatnak fel az agomelatinnal: benzodiazepinek, lítium, paroxetin, flukonazol és teofillin.

Alkohol

Agomelatín és alkohol kombinálása nem ajánlott.

Elektrosokk kezelés (ECT)

Nincs tapasztalat az agomelatín és ECT egyidejű alkalmazásával kapcsolatban. Állatkísérletek nem mutattak görcskeltő tulajdonságokat (lásd 5.3 pont). Ezt szem előtt tartva valószínűtlen, hogy az agomelatinnal kezelt betegen elvégzett ECT klinikai következményekkel járna.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttekkel végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az agomelatín terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem vagy csak korlátozott mennyiségű információ (kevesebb, mint 300 terhességi vizsgálati eredmény) áll rendelkezésre. Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont). Elővigyázatosságból az agomelatín alkalmazását terhesség alatt ajánlatos kerülni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az agomelatín vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló állatkísérletek során nyert farmakodinámiás / toxikológiai adatok az agomelatín illetve metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Az agomelatín alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A patkányon és nyúlón elvégzett reprodukciós vizsgálatok nem igazolták, hogy az agomelatín befolyásolná a fertilitást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Thymanax nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Tekintettel arra, hogy a szédülés és aluszékonyság gyakori mellékhatás, a betegek figyelmét fel kell hívni, hogy a gépjárművezetéshez, ill. a gépek kezeléséhez szükséges képességeiket illetően legyenek körültekintőek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az észlelt mellékhatások általában enyhék vagy középsúlyosak voltak, és a kezelés első két hetében jelentkeztek. A leggyakoribb mellékhatások a fejfájás, az émelygés és szédülés voltak.

A mellékhatások rendszerint átmenetiek voltak, és általában nem vezettek a terápia megszakításához.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázatban a placebo- és az aktív kontroll vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások kerültek feltüntetésre.

Az alábbi mellékhatások a következő megállapodásnak megfelelően kerülnek felsorolásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 -$

<1/1000), nagyon ritka (<1/10 000), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). A gyakoriságok nincsenek placebóra korrigálva.

Szervrendszer	Gyakoriság	Preferált kifejezés
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Szorongás
		Szokatlan álmok*
	Nem gyakori	Öngyilkossági gondolatok és viselkedés (lásd 4.4 pont)
		Agitáció és azzal összefüggő tünetek* (mint pl. irritáció és nyugtalanság)
		Agresszió*
		Rémálmok*
		Mánia/hipománia* Ezek a tünetek az alapbetegség következményei is lehetnek (lásd 4.4 pont)
Zavart állapot*		
Ritka	Hallucinációk*	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Szédülés
		Aluszékonyosság
		Álmatlanság
	Nem gyakori	Paraesthesia Nyugtalan láb szindróma*
Ritka	Akathisia*	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem gyakori	Homályos látás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Nem gyakori	Tinnitus*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Émelygés
		Hasmenés
		Székrekedés
		Hasfájás
		Hányás*
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	Emelkedett GOT- és/vagy GPT-érték (klinikai vizsgálatokban, a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó GOT- és/vagy GPT-érték növekedést figyeltek meg a 25 mg agomelatinnal kezelt betegek 1,2%-ánál, 50 mg esetén 2,6%-ánál, szemben a placebóval kezelt betegek 0,5%-ával).
		Emelkedett gamma-glutamil-transzferáz (a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó)
	Nem gyakori	Hepatitis
		Emelkedett alkalikus foszfatáz* (a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó)
Ritka	Májelégtség* (1)	

		Sárgaság*
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Ekcéma
		Pruritus*
		Urticaria*
	Ritka	Erythemás bőrkiütés Arcödéma, angioödéma
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	Hátfájás
	Nem gyakori	Myalgia*
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Ritka	Vizeletretenció*
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Kimerültség
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Súlynövekedés *
	Nem gyakori	Súlycsökkenés*

* A spontán bejelentésekből felismert mellékhatások gyakoriságát a klinikai vizsgálatokból becsülték meg.

(1) Néhány kivételes esetet jelentettek hepatikus rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél, melyek halállal vagy májtranszplantációval végződtek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

Az agomelatin túladagolásával kapcsolatosan kevés a tapasztalat. Az agomelatin-túladagolásból származó tapasztalat során epigastriális fájdalmat, álmoságot, fáradtságot, agitációt, szorongást, feszültséget, szédülést, cianózist és rossz közérzetet jelentettek.

Egy személy, aki 2450 mg agomelatin-t vett be, spontán gyógyult, szív- és érrendszeri és biológiai rendellenességek nélkül.

Kezelés

Az agomelatin specifikus antidótuma nem ismert. Túladagolás esetén a klinikai tüneteket kezelni és a beteg állapotát szokásos módon monitorozni kell. Egy specializált környezetben végzett utókezelés ajánlott.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Pszichoanaleptikumok, egyéb antidepresszánsok, ATC kód: N06AX22

Hatásmechanizmus

Az agomelatin melatonerg (MT₁- és MT₂-receptor) agonista, ill. 5-HT_{2C}-receptor antagonistá hatású. Kötődési vizsgálatok alapján, az agomelatin nem befolyásolja a monoamin-felvételt, ill. nincs affinitása az α- vagy β-adrenerg, hisztaminerg, kolinerg, dopaminerg, ill. benzodiazepin receptorokhoz.

Az agomelatin reszinkronizálja a circadián ritmust a megszakított circadián ritmusú állat-modellekben. Az agomelatin a frontális agykéregben szelektíven fokozza a noradrenalin és dopamin felszabadulását, és nincs hatással az extracelluláris szerotonin-szintre.

Farmakodinámiás hatások

Az agomelatin antidepresszáns-szerű hatását a depresszió állatmodelljeiben – pl. „tanult tehetetlenség” (learned helplessness), „reménytelenség” (despair), és enyhe, idült stressz-tesztekkel –, továbbá a diurnális ritmus deszinkronizációján alapuló, ill. stressz- és szorongásfüggő modellekben bizonyították.

Emberben az agomelatin pozitív fáziseltoló hatású. Alvásfázis előrehozást, testhőmérséklet-csökkenést és melatonin felszabadulást indukál.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az agomelatin major depresszió esetén mutatott hatásosságát és biztonságosságát egy 7900, Thymanax-szal kezelt beteg bevonásával végzett klinikai programban vizsgálták.

Tíz placebo-kontrollos vizsgálatot végeztek az agomelatin rövid távú hatásosságának vizsgálatára major depresszióban felnőtteknél fix dózissal és/vagy dózis-feltitrlás alkalmazásával. A kezelés végén (6-8 hét után) a 25-50 mg agomelatin jelentős hatásosságot mutatott a tíz rövidtávú, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat közül hatban. Az elsődleges végpont a HAMD-17 pontszámában bekövetkezett, a kiindulási értékhez viszonyított változás volt. Két vizsgálatban az agomelatin nem tért el a placebótól, ahol az aktív kontroll, a paroxetin vagy fluoxetin, elemzés-szenzitivitást mutatott. A vizsgálatokban az agomelatint nem hasonlították össze közvetlenül a paroxetinnel és a fluoxetinnel, mivel ezeket a hatóanyagokat csak a vizsgálatok elemzés-szenzitivitásának biztosítása érdekében alkalmazták. Két másik vizsgálatban nem lehetett következtetéseket levonni, mert az aktív kontrollok, a paroxetin vagy a fluoxetin, nem különböztek a placebótól. Mindazonáltal ezekben a vizsgálatokban nem volt megengedett az agomelatin ill. a paroxetin vagy fluoxetin kezdő dózisának emelése még akkor sem, ha a klinikai válasz nem volt megfelelő.

A hatásosság a súlyosabb depresszióban szenvedő betegeknél (kiindulási HAM-D ≥ 25) is megfigyelhető volt, minden pozitív placebo-kontrollos vizsgálatban.

A válaszarány statisztikailag szignifikánsan nagyobb volt agomelatin, mint placebo esetén.

Hét, depressziós felnőttek heterogén csoportjainak részvételével végzett hatásossági vizsgálatból hat esetben nagyobb hatásosság (superiority, 2 vizsgálatban) vagy azonos hatásosság (non-inferiority, 4 vizsgálatban) igazolódott SSRI/SNRI (szertralin, eszscitalopram, fluoxetin, venlafaxin vagy duloxetin) szerekkel összehasonlítva. Az antidepresszáns hatást mind elsődleges, mind másodlagos végpontként a HAMD-17 pontszámmal értékelték.

Egy relapszus-prevenációs vizsgálatban az antidepresszáns hatásának megmaradását igazolták. A naponta egyszer 25-50 mg agomelattinnal 8-10 hétig kezelt, akut kezelésre reagáló betegeket további 6 hónapos, naponta egyszer 25-50 mg agomelatin-kezelésre vagy placebo-kezelésre randomizálták. A naponta egyszer 25-50 mg agomelatin statisztikailag szignifikánsan jobb volt, mint a placebo ($p=0,0001$) az elsődleges hatékonysági végpont, a depresszió kiújulásának megelőzése tekintetében, amit a kiújulásig eltelt idővel mértek. A kiújulás incidenciája a 6-hónapos, kettős-vak követési időszakban 22% volt agomelatin és 47% a placebo esetén.

Az agomelatin a napközbeni éberséget és a memóriát nem befolyásolja egészséges önkénteseknél.

Depressziós betegeknél a 25 mg agomelatin-kezelés fokozta a lassú hullámú alvást, de nem volt hatással a REM (gyors szemmozgás) alvás mennyiségére vagy a REM latenciájára. A 25 mg agomelatin csökkentette az elalvásig eltelt időt és javította a minimális szívfrekvenciát. A kezelés első hetétől kezdődően csökkent az elalvásig eltelt idő és jelentősen javult az alvás minősége anélkül, hogy napközben kábaság lépett volna fel, a betegek értékelése szerint.

Egy összehasonlító vizsgálat szerint, amit remisszióban lévő depressziós betegek részvételével végeztek, a venlafaxinnal összehasonlítva agomelatin adásakor egy (statisztikailag nem szignifikáns) számszerű trend mutatkozott a ritkábban fellépő szexuális diszfunkció irányában, ami a SEXFX (Sex Effects Scale) skála nemi izgalom és orgazmus pontszámaiban tükröződött. Az ASEX (Arizona Sexual Experience Scale) kérdőívvel végzett vizsgálatok eredményeinek összevont elemzése alapján, az agomelatin nem járt

szexuális működészavarral. Egészséges önkénteseknél az agomelatin a paroxetinnel szemben megtartotta a szexuális működést.

Klinikai vizsgálatokban az agomelatin nem volt hatással a szívfrekvenciára és a vérnyomásra.

Egy, a kezelés félbeszakítása után fellépő panaszok és tünetek előfordulását a DESS (Discontinuation Emergent Signs & Symptoms) kérdőív segítségével, remisszióban lévő depressziós betegeken értékelő vizsgálat megállapítása szerint az agomelatin-kezelés hirtelen abbahagyása után nem jelentkeznek elvonási tünetek.

Az agomelatin az egészséges önkéntesekkel elvégzett vizsgálatokban egy speciális vizuális analóg skálával vagy az Addiction Research Center Inventory (ARCI) 49 ellenőrző listájával mérve nem okozott függőséget.

Egy 8 hetes, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban az agomelatin napi 25-50 mg-os alkalmazása idős depressziós betegeknél (≥ 65 év, $N=222$, melyből 151 beteget kezeltek agomelattinnal) az elsődleges végpont, a HAM-D összpontszám 2,67 pontos, statisztikailag szignifikáns különbségét mutatta. A terápiás válaszadási arányok elemzése az agomelatinra nézve volt kedvezőbb. Nem volt megfigyelhető a javulás nagyon idős betegeknél (≥ 75 év, $N= 69$, melyből 48 beteget kezeltek agomelattinnal). Az agomelatin tolerálhatósága idős betegeknél hasonló volt a fiatalabb felnőtteknél észlelthez.

Egy specifikus kontrollos, 3 hetes klinikai vizsgálatot végeztek major depresszióban szenvedő betegek részvételével, akik állapota paroxetin (egy SSRI), illetve venlafaxin (egy SNRI) mellett nem megfelelően javult. Ha ezekről az antidepresszánsokról agomelatinra váltottak, elvonási tünetek léptek fel az SSRI vagy SNRI kezelés leállítását követően, akár hirtelen, akár fokozatosan történt a korábbi gyógyszer leállítása. Ezek az elvonási tünetek összetéveszthetők az agomelatin korai előnyös hatásainak az elmaradásával.

Azon betegek aránya, akiknél legalább egy elvonási tünet jelentkezett az SSRI/SNRI leállítását követő héten, alacsonyabb volt a hosszú idő alatt, fokozatosan csökkentett dózissal kezelt csoportban (a korábbi SSRI/SNRI fokozatos csökkentése 2 hét alatt), mint a rövid idő alatt, fokozatosan csökkentett dózissal kezelt (a korábbi SSRI/SNRI fokozatos csökkentése 1 hét alatt) vagy a hirtelen váltó (hirtelen leállítás) csoportban: sorrendben 56,1%, 62,6% és 79,8%.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez az agomelatin vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a major depressziós epizódok indikációjában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás és biohasznosulás

A szájon át adott agomelatin rövid idő alatt és nagymértékben ($\geq 80\%$) felszívódik a tápcsatornából. Abszolút biohasznosulása alacsony (a szájon át alkalmazott terápiás adag kevesebb, mint 5%-a) és jelentős inter-individuális ingadozást mutat. Biohasznosulása nőknél nagyobb, mint férfiaknál. A biohasznosulást fogamzásgátló tabletták szedése növeli, a dohányzás pedig csökkenti. Plazmakoncentrációja a gyógyszerbevitelt követő 1-2 órán belül tetőzik.

A terápiás dózistartományban a szisztémás agomelatin-expozíció a dózissal arányosan fokozódik. Nagyobb dózisok adása után a first-pass effektus telítődése észlelhető.

Az étkezés (szokványos vagy nagy zsírtartalmú táplálék elfogyasztása) nem befolyásolja a biohasznosulást vagy a felszívódás ütemét. A variabilitás magas zsírtartalmú ételek fogyasztása esetén nő.

Eloszlás

Az egyensúlyi eloszlási térfogat kb. 35 liter. A plazmafehérje-kötődés mértéke a szérumszinttől függetlenül 95% és ez az életkor előrehaladtával, ill. a veseműködés károsodása esetén sem változik; de a szabad frakció károsodott májműködésű betegeknél kétszeres.

Biotranszformáció

A szájon át adott agomelatin gyorsan metabolizálódik, elsősorban a májban a CYP1A2-n keresztül; a CYP2C9 és CYP2C19 izoenzimek is érintettek, de szerepük kisebb.

A fő metabolitok, a hidroxilezett és demetilált agomelatin, nem aktívak, gyorsan konjugálódnak és a vizelettel eliminálódnak.

Elimináció

Az elimináció gyors, a felezési idő a plazmában átlagosan 1-2 óra. Az agomelatin clearance-e jelentős (kb. 1100 ml/perc) és döntően metabolikus.

A kiválasztás főként (80%-ban) a vizelettel történik, metabolitok alakjában, míg a vizeletből változatlan formában visszanyerhető vegyület mennyisége elhanyagolható.

A farmakokinetikai jellemzők ismételt adagolás után sem változnak.

Vesekárosodás

Súlyosan károsodott veseműködésű betegeknél (n=8, egyszeri 25 mg) nem észlelték a farmakokinetikai paraméterek jelentős módosulását, de fokozott körültekintéssel kell eljárni súlyosan vagy közepesen súlyosan károsodott veseműködésű betegeknél, mert ebben a betegcsoportban korlátozott klinikai adat áll rendelkezésre (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe fokú (Child-Pugh „A” típusú), ill. közepsúlyos (Child-Pugh „B” típusú) májkárosodásban szenvedő betegeket 25 mg agomelattinnal kezelve a szisztémás expozíció mértéke jelentősen (sorrendben 70-szeresen és 140-szeresen) meghaladta a hasonló életkorú, testtömegű és dohányzási szokásokkal rendelkező, ép májműködésű önkénteseknél észleltet (lásd 4.2, 4.3 és 4.4 pont).

Idősek

Egy idős beteg (≥ 65 év) részvételével végzett farmakokinetikai vizsgálat azt mutatta, hogy a 25 mg-os adag alkalmazása mellett az átlagos AUC 4-szer, az átlagos C_{max} pedig 13-szor magasabb volt a ≥75 éves betegeknél, mint a <75 éves betegeknél.

Az 50 mg-mal kezelt betegek száma túl alacsony volt bármilyen következtetés levonásához. Idős betegek esetében nincs szükség a dózis módosítására.

Etnikai csoportok

Nincsenek adatok arra vonatkozóan, hogy a rassz befolyásolja-e az agomelatin farmakokinetikáját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egereknél, patkányoknál és majmoknál nagy dózisok egyszeri, ill. ismételt adagolása után szedatív hatást figyeltek meg.

Rágcsálókban az agomelatin 125 mg/kg/nap dózisban adva erőteljesen indukálta a CYP2B, ill. közepes mértékben a CYP1A és CYP3A izoenzimek működését. Majmoknál ugyanakkor 375 mg/kg/nap dózis esetén a CYP2B és a CYP3A izoenzimek indukciója csak csekély volt. Az ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban sem rágcsálókban, sem majmokban nem észleltek hepatotoxicitást.

Vemhes patkányban az agomelatin bejut a placentába és a magzatba.

A patkányon és nyúlön elvégzett reprodukciós vizsgálatok során nem észlelték, hogy az agomelatin befolyásolná a fertilitást, az embryo-foetalis, ill. a pre- és postnatalis fejlődést.

Számos különböző, standard, *in vitro* és *in vivo* genotoxicitási teszt eredménye alapján az agomelatin nem rendelkezik mutagén vagy klasztogén potenciállal.

A karcinogenitási vizsgálatok során a terápiás adag legalább 110-szeresének megfelelő dózisban adott agomelatin hatására patkányban és egérben megnőtt a májtumorok gyakorisága. A májtumor kialakulása minden bizonnyal a speciálisan a rágcsálókra jellemző enzimindukcióval függ össze. A patkányokban megfigyelt benignus emlő-fibroadenomák gyakorisága az expozíció fokozódásával nőtt (a terápiás dózisonál fellépő expozíció 60-szorosa), de a kontrollnál mért tartományon belül maradt.

A farmakológiai biztonságossági vizsgálatok eredményei alapján az agomelatin nem befolyásolja a hERG (human Ether à-go-go Related Gene) csatornák ionáramlását, ill. kutyában a Purkinje-sejtek

akciós potenciáját. Egérben és patkányban az agomelatin 128 mg/kg ip. dóziséig nem bizonyult görcskeltő hatásúnak.

Az agomelatin nem volt hatással a fiatal állatok viselkedésére, vizuális és reprodukcióra. A farmakológiai tulajdonságokkal összefüggésben álló, kismértékű, nem dóziszfüggő testsúlycsökkenést, valamint a hím állatok reprodukatív szervrendszerére kifejtett kisebb, a reprodukatív teljesítményt nem károsító hatásokat figyeltek meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

- laktóz-monohidrát
- kukoricakeményítő
- povidon K30
- „A” típusú karboximetil-keményítő-nátrium
- sztearinsav
- magnézium-sztearát
- vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Filmbevonat:

- hipromellóz
- sárga vas-oxid (E172)
- glicerin
- makrogol (6000)
- magnézium-sztearát
- titán-dioxid (E171)

A nyomdafesték összetétele: sellak, propilén-glikol és indigókarmin alumínium lakk (E132).

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium/PVC buboréksomagolás dobozban .

14, 28, 56, 84 és 98 db filmtablettát tartalmazó naptárjelzéses csomagolás.

100 db filmtablettát tartalmazó naptárjelzéses csomagolás kórházi felhasználásra.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. február 19.
A forgalomba hozatali engedély utolsó megújításának dátuma: 2019. január 7.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

ÉÉÉÉ/HH

A készítményről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések
Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a tagállamban megkezdődő forgalomba hozatal előtt az egészségügyi szakembereknek szóló felírási tájékoztató formáját és tartalmát egyeztetni a nemzeti hatósággal.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja biztosítja, hogy a forgalmazás megkezdésekor és azt követően is az alábbiakat tartalmazó, frissített oktatási anyagok a Thymanax-ot várhatóan felíró vagy alkalmazó minden orvosnak rendelkezésére álljanak:

- Alkalmazási előírás;
- Egészségügyi szakembereknek szóló felírási tájékoztató, beleértve a máj ellenőrzési tervet is.

Az „Egészségügyi szakembereknek szóló felírási tájékoztató” az alábbi lényeges pontokat tartalmazza:

- A betegeket tájékoztatni kell a transzamináz-szintek emelkedésének kockázatáról, a májkárosodás kockázatáról és az erős CYP 1A2 inhibitorokkal (pl. fluvoxamin, ciprofloxacín) való kölcsönhatásokról.
- Minden betegnél májfunkciós próbákat kell végezni: a kezelés megkezdése előtt, majd bizonyos időközönként: kb. 3 hét elteltével, 6 hét elteltével (az akut fázis végén), 12 hét elteltével és 24 hét elteltével (a fenntartó fázis végén), valamint ezt követően, amikor klinikailag indokolt.
- Minden betegnél, akinél dózisemelés történt, újra el kell végezni a májfunkciós vizsgálatokat, ugyanolyan időközönként, mint a kezelés megkezdésekor.
- Kóros májfunkcióra utaló klinikai tünetek megjelenésekor követendő útmutatások.
- Kóros májfunkciós teszteredmények esetén követendő útmutatások.
- A kezelés előtt emelkedett transzamináz (a normálérték felső határánál magasabb és legfeljebb annak háromszorosa) szinttel rendelkező betegek kezelése során elővigyázatosság szükséges.
- Májkárosodás rizikó faktoraival (pl. az obezitás/ túlsúly/ nem alkoholos eredetű zsírmáj, cukorbetegség, alkoholbetegség és/vagy jelentős mennyiségű alkoholfogyasztás vagy olyan gyógyszerek szedése, amelyek fokozzák a májkárosodás kockázatát) rendelkező betegeknek való felírásakor elővigyázatosság szükséges.
- A károsodott májműködéssel (azaz cirrhosissal vagy aktív májbetegséggel) kapcsolatos ellenjavallat.
- A normálérték felső határának háromszorosát meghaladó transzamináz-szintekkel rendelkező betegekre vonatkozó ellenjavallat.
- Az egyidejűleg potens CYP1A2 inhibitorokkal kezelt betegekre vonatkozó ellenjavallat.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a tagállamban a betegnek szóló tájékoztató formáját és tartalmát egyezteti a nemzeti hatósággal.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja biztosítja, hogy a Thymanax-ot várhatóan felíró vagy használó minden orvosnak rendelkezésére álljon betegeknek szóló tájékoztató, amit a Thymanax-kezelésben részesülő betegeiknek oda tudnak adni.

A betegeknek szóló tájékoztató az alábbi lényeges pontokat tartalmazza:

- Információk a májkárosító hatás kockázatáról és a májkárosodás klinikai jeleiről.
- Májműködés monitorozási tervére vonatkozó útmutató.
- Emlékeztető a vérvételek időpontjáról.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Faltkarton

1. A GYÓGYSZER NEVE

Thymanax 25 mg filmtabletta
agomelatin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg agomelatin tartalmaz filmtablettaként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információkért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 db filmtabletta
28 db filmtabletta
56 db filmtabletta
84 db filmtabletta
98 db filmtabletta
100 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Thymanax 25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSIKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Buborékcsoomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Thymanax 25 mg tableta
agomelatin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Servier (Ireland) Industries Ltd

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Thymanax 25 mg filmtabletta agomelatin

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik (lásd 4. pont).

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Thymanax és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Thymanax szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Thymanax-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Thymanax-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Thymanax és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Thymanax hatóanyagként agomelatin-t tartalmaz. Ez az antidepresszánsoknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik, és Ön a depressziója kezelésére kapta a Thymanax filmtablettát.

A Thymanax-ot felnőtteknél alkalmazzák.

A depresszió egy állandó kedélyállapot-zavar, ami a mindennapi életvitelt korlátozza. A depresszió tünetei személyenként eltérőek, de gyakran észlelhető mélyeségű levertség, értéktelenség érzése, a kedvenc foglalatosságok iránti érdeklődés elvesztése, alvászavarok, lassultság érzése, szorongás érzése, testsúlyváltozás.

A Thymanax-tól várható előnyös hatás, hogy csökkenti és fokozatosan megszünteti a depressziója miatt fennálló tüneteket.

2. Tudnivalók a Thymanax szedése előtt

Ne szedje a Thymanax-ot

- ha allergiás az agomelatinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha a mája nem működik megfelelően (májkárosodás esetén);
- ha fluvoxamint (szintén a depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszer) vagy ciprofloxacint (egyfajta antibiotikum) szed.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Bizonyos körülmények esetén a Thymanax nem feltétlenül megfelelő gyógyszer az Ön számára:

- Ha ún. bipoláris betegsége van, vagy ha korábban előfordultak már Önél vagy a kezelés alatt alakulnak ki mániás tünetek (kórosan felfokozott izgatottság és érzelmek időszaka), tájékoztassa kezelőorvosát, mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, vagy ha folytatni szeretné a szedését (lásd még „Lehetséges mellékhatások” cím alatt a 4. pontban).
- Ha olyan gyógyszert szed, amelyről ismert, hogy hatással van a májra. Kérje ki kezelőorvosa tanácsát, hogy melyek ezek a gyógyszerek.

- Ha Ön kövér vagy túlsúlyos, kérjen tanácsot kezelőorvosától.
- Ha Ön cukorbeteg, kérjen tanácsot kezelőorvosától.
- Ha a kezelés előtt magas a májenzimek szintje az Ön vérében, akkor kezelőorvosa mérlegeli, hogy a Thymanax megfelel-e az Ön számára.
- Ha ún. bipoláris betegsége van, vagy ha korábban előfordultak már Önnél vagy a kezelés alatt alakulnak ki mániás tünetek (kórosan felfokozott izgatottság és érzelmek időszaka), tájékoztassa kezelőorvosát, mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, vagy ha folytatni szeretné a szedését (lásd még „Lehetséges mellékhatások” cím alatt a 4. pontban).
- Szellemi hanyatlás (demencia) esetén, a kezelőorvos egyedi mérlegelés alapján dönti el, hogy a Thymanax alkalmazása megfelelő-e az Ön számára.

Thymanax-kezelés alatt:

Teendők a potenciálisan súlyos, májat érintő problémák elkerülése érdekében:

- **A kezelése megkezdése előtt** a kezelőorvosának ellenőriznie kellett, hogy az Ön mája megfelelően működik-e. A betegek egy részénél előfordulhat, hogy a Thymanax-kezelés során vérükben megemelkedik a májenzimek mennyisége. Emiatt ellenőrző vérvizsgálatok szükségesek a következő időpontokban:

	kezelés előtt vagy az adag emelésekor	kb. 3 hét múlva	kb. 6 hét múlva	kb. 12 hét múlva	kb. 24 hét múlva
Vérvétel	✓	✓	✓	✓	✓

- Kezelőorvosa ezen vizsgálatok eredményét mérlegelve dönt majd a Thymanax-kezelés folytatásáról vagy leállításáról (lásd még a 3. pontban: „Hogyan kell szedni a Thymanax-ot?”).

Figyeljen azokra a panaszokra és tünetekre, amik arra utalhatnak, hogy a mája nem működik megfelelően

- Ha a májbetegségekre utaló alábbi tünetek valamelyikét észleli, sürgősen forduljon orvoshoz: **szokatlanul sötét vizelet, világos széklet, sárgás bőr/szemek, fájdalom a has jobb felső részében, szokatlan fáradtság (különösen, ha az előző tünetek valamelyikével együtt jelentkezik), aki lehet, hogy azt tanácsolja Önnek, hogy hagyja abba a Thymanax szedését.**

A Thymanax hatását 75 éves és idősebb betegeknél nem igazolták. A Thymanax ezért nem alkalmazható ezeknél a betegeknél.

Öngyilkossági gondolatok és depressziójának súlyosbodása

Ha Ön depresszióval és/vagy szorongással járó betegségben szenved, előfordulhatnak önkárosító vagy öngyilkos gondolatai. Ezek gyakoribbak lehetnek az antidepresszáns kezelés kezdeti szakaszában, mert ezeknél a gyógyszereknél a hatás kialakulásához időre van szükség. Ez általában két hét, de olykor hosszabb időbe is telhet.

Nagyobb valószínűséggel lehetnek ilyen gondolatai:

- Ha korábban voltak már öngyilkossági vagy önkárosító gondolatai.
- Ha Ön egy fiatal felnőtt. Klinikai vizsgálatokból származó információk szerint az antidepresszánsokkal kezelt, pszichiátriai betegségben szenvedő fiatal felnőttek (25 évnél fiatalabbak) esetén magasabb az öngyilkos magatartás kialakulásának veszélye.

Ha bármikor önkárosító vagy öngyilkossági gondolatai támadnak, azonnal keresse fel kezelőorvosát, vagy menjen kórházba.

Hasznos lehet, ha egy rokonának vagy közeli barátjának beszámol depressziójáról vagy szorongásos betegségéről, és megkéri, hogy olvassák el ezt a beteg tájékoztatót. Megkérheti őket, hogy közöljék Önnel, ha úgy gondolják, hogy depressziója, vagy szorongása súlyosbodott, vagy ha az Ön magatartásában bekövetkező változások aggasztóak.

Gyermekek és serdülők

A Thymanax nem alkalmazható gyermekeknél és 18 éves kor alatti serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és a Thymanax

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Bizonyos gyógyszerekkel (lásd még a 2. pontban „*Ne szedje a Thymanax-ot*”) ne szedje a Thymanax-ot: a fluvoxamin (a depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszer), és a ciprofloxacín (egy antibiotikum) módosíthatják a vérben az agomelatin várható dózisát.

Feltétlenül tájékoztassa orvosát, ha a következő gyógyszerek bármelyikét szedi: propranolol (egy béta-blokkoló gyógyszer, amit a magas vérnyomás kezelésére használnak), enoxacin (antibiotikum). Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha naponta több mint 15 szál cigarettát szív.

A Thymanax egyidejű bevétele alkohollal

A Thymanax-kezelés ideje alatt nem tanácsos alkoholt fogyasztani.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A szoptatást a Thymanax-kezelés idejére meg kell szakítani.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Előfordulhat, hogy szédülést vagy álmoságot tapasztal, ami befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Mielőtt vezetne vagy gépeket kezelne, győződjön meg róla, hogy reakciói normálisak.

A Thymanax laktózt tartalmaz.

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Thymanax nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Thymanax-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. A

A készítmény ajánlott adagja egy tablettát (25 mg) naponta, az esti lefekvés előtt bevéve. Egyes esetekben kezelőorvosa nagyobb adagot (50 mg) rendelhet, ekkor két tablettát kell egyszerre bevennie az esti lefekvés előtt.

Az alkalmazás módja

A Thymanax-ot szájon át, kevés vízzel kell bevenni. A Thymanax étkezés közben, vagy attól függetlenül is bevehető.

A kezelés időtartama

A Thymanax a legtöbb depressziós betegnél a kezelés megkezdése után két héten belül kezd hatni a depresszió tüneteire.

Az Ön depresszióját a tünetmentesség biztosítása érdekében legalább hat hónapon keresztül kezelni kell.

Kezelőorvosa tovább folytathatja Thymanax-kezelést akkor is, ha Ön már jobban érzi magát, annak érdekében, hogy megelőzze a depresszió visszatérését.

Ha vesebetegsége van, kezelőorvosa egyedi mérlegelés alapján dönti el, hogy a Thymanax alkalmazása biztonságos-e az Ön számára.

A májfunkció ellenőrzése (lásd még 2. pont):

Kezelőorvosa a kezelés megkezdése előtt, majd később többször is, általában a 3., a 6., a 12. és a 24. héten laboratóriumi vizsgálatra fogja Önt küldeni, hogy ellenőrizze a májműködését. Ha kezelőorvosa 50 mg-ra emeli az adagot, a májműködés laboratóriumi vizsgálatát újra el kell végezni az emeléskor, majd ezt követően általában a 3., a 6., a 12. és a 24. héten. A későbbiekben is szükség lehet hasonló vizsgálatokra, ha kezelőorvosa indokoltnak látja.

Nem szedheti a Thymanax-ot, ha májműködése nem megfelelő.

Hogyan váltson egy antidepresszáns gyógyszerről (SSRI/SNRI) Thymanax-ra?

Ha a kezelőorvosa megváltoztatja a korábbi antidepresszáns gyógyszert SSRI-ről vagy SNRI-ről Thymanax-ra, el fogja magyarázni, hogyan kell abba hagynia a korábbi gyógyszere szedését, miközben elkezd szedni a Thymanax-ot.

Néhány hétig előfordulhat, hogy a korábbi gyógyszer abbahagyásával összefüggő tüneteket tapasztal, még akkor is, ha fokozatosan csökkentették a korábbi antidepresszáns adagját.

Ezek közé az elvonási tünetek közé tartozhat: szédülés, bágyadtság, alvási zavarok, nyugtalanság vagy szorongás, fejfájás, hányinger, hányás és hidegrázás. Ezek a tünetek általában enyhék, vagy közepesen súlyosak, és néhány napon belül maguktól megszűnnek.

Ha a Thymanax-ot a korábbi gyógyszeradag fokozatos csökkentése közben kezdi el szedni, az esetleges elvonási tüneteket nem szabad összetéveszteni a Thymanax korai hatásának elmaradásával. Beszélje meg kezelőorvosával, hogyan a legjobb abbahagynia korábbi antidepresszáns gyógyszerét, amikor Thymanax-ot kezd szedni.

Ha az előírtnál több Thymanax-ot vett be

Ha az előírtnál több Thymanax-ot vett be, vagy ha például egy gyermek véletlenül bevette a gyógyszert, azonnal forduljon orvoshoz.

Thymanax túladagolásával kapcsolatban kevés a tapasztalat, de az észlelt tünetek között jelentettek felhási fájdalmat, álmoságot, fáradtságot, izgatottságot, szorongást, feszültséget, szédülést, a bőr és a nyálkahártyák kékes elszíneződését (cianózis) és rossz közérzetet.

Ha elfelejtette bevenni a Thymanax-ot

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Egyszerűen csak vegye be a következő adagot a megszokott időben.

A tablettákat tartalmazó buborékcsomagolásra nyomtatott naptár segítségével könnyebb visszaemlékeznie, hogy mikor vette be legutóbb a Thymanax-ot.

Ha idő előtt abbahagyja a Thymanax szedését

Beszéljen kezelőorvosával mielőtt abbahagyja a gyógyszer szedését.

Ha a Thymanax alkalmazása során annak hatását túlzottan erősnek, vagy csekélynek érzi, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését kezelőorvosa utasítása nélkül, még akkor sem, ha jobban érzi magát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepesen súlyos. Ezek általában a kezelés első két hetében fordulnak elő, és rendszerint átmenetiek.

Mellékhatások:

- Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet): fejfájás.
- Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet): szédülés, álomosság, álmatlanság, hányinger, hasmenés, székrekedés, hasfájás, hátfájás, fáradtság, szorongás, szokatlan álmok, emelkedett májenzimszintek a vérben, hányás, testsúlynövekedés.
- Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet): migrén, a kéz és a láb ujjainak zsibbadása, homályos látás, nyugtalan láb szindróma (a lábak hirtelen, akaratlan mozgásával járó betegség), fülcsengés, fokozott verejtékezés, ekcéma, viszketés, csalánkiütés, izgatottság, ingerlékenység, nyugtalanság, agresszív viselkedés, rémálmok, mánia/hipománia (lásd még „Figyelmeztetések és óvintézkedések” cím alatt a 2. pontban), öngyilkossági gondolatok vagy viselkedés, zavartság, testsúlycsökkenés, izomfájdalom.
- Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet): súlyos bőrelváltozások (kivörösödő bőrkiütés), arcduzzanat (ödéma) és az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a torok duzzanata, ami légzési vagy nyelési nehezítettséggel járhat (angioödéma), májgyulladás, a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése (sárgaság), májelégtelenség*, hallucinációk, nyugtalanság (testi és mentális), a húgyhólyag teljes kiürítésének képtelensége.

*Néhány, halállal vagy májátültetéssel végződött esetet jelentettek.

Mellékhatások jelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Thymanax-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő („EXP:”) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.


Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Thymanax

- A készítmény hatóanyaga az agomelatin. Filmtablettánként 25 mg agomelatin tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
 - laktóz-monohidrát, kukoricakeményítő, povidon (K30), „A” típusú karboximetil-keményítő-nátrium, sztearinsav, magnézium-sztearát, vízmentes koloid szilícium-dioxid.
 - hipromellóz, glicerin, makrogol (6000), sárga vas-oxid (E172) és titán-dioxid (E171)
 - nyomdafesték: sellak, propilén-glikol és indigókarmin alumínium lakk (E132).

Milyen a Thymanax készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Thymanax 25 mg filmtabletta hosszúka, narancssárga-sárga, az egyik oldalán kék színnel nyomtatott vállalati emblémával .

A Thymanax 25 mg filmtabletta naptárjelzéses buborékcsomagolásban kerül forgalomba. 14, 28, 56, 84 és 98 db filmtabletta dobozban. 100 db filmtabletta dobozban kórházi felhasználásra. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártók

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

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

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

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

España

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

France

Les Laboratoires Servier
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

Polska

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

Portugal

Servier Portugal, Lda
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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.