

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Thymanax 25 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 61,8 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

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

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Thymanax indicēts depresijas epizožu ārstēšanai pieaugušajiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

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

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

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

Ārstēšanas laikā ir jāveic transamināžu līmeņa uzraudzība: periodiski jānosaka transamināžu līmenis pēc apmēram trīs nedēļām, sešām nedēļām (akūtā perioda beigās), pēc divpadsmit un divdesmit četrām nedēļām (uzturošā perioda beigās), kā arī tad, ja ir klīniski nepieciešams (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšana jāpārtrauc, ja transamināžu līmenis pārsniedz normas augšējo robežvērtību vairāk nekā 3 reizi (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

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

Ārstēšanas ilgums

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

Pāreja no terapijas ar SSAI/SNAI antidepresantiem uz agomelatīnu

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

Terapijas pārtraukšana

Pārtraucot terapiju, deva nav jāsamazina pakāpeniski.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

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

Nieru darbības traucējumi

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

Aknu darbības traucējumi

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

Pediatriskā populācija

Agomelatīna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 2 gadiem depresijas epizožu ārstēšanai, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami (skatīt 4.4. apakšpunktu). Agomelatīns nav piemērots lietošanai bērniem no dzimšanas līdz 2 gadu vecumam depresijas epizožu ārstēšanai.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

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

4.3. Kontrindikācijas

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

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

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aknu darbības uzraudzība

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

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

Pirms ārstēšanas uzsākšanas

Pacientiem ar aknu bojājuma riska faktoriem, piemēram:

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

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

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

• Aknu funkcionālo testu biežums

- Pirms ārstēšanas uzsākšanas

- Turpmāk:

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

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

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

Ārstēšanas laikā

Ārstēšana ar Thymanax nekavējoties jāpārtrauc, ja:

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

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

Lietošana pediātriskā populācijā

Thymanax nav ieteicams lietot, ārstējot depresiju pacientiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem, jo Thymanax lietošanas drošība un efektivitāte šai vecuma grupai nav noteikta. Uzvedības pazīmes, kas liecina par tieksmi uz pašnāvību (pašnāvības mēģinājumiem un domām par pašnāvību), kā arī naidīgumu (galvenokārt agresivitāti, opozicionāru uzvedību un dusmām) biežāk novēroja klīniskajos pētījumos ar bērniem un pusaudžiem, kas tika ārstēti ar citiem antidepresantiem, salīdzinot ar tiem, kurus ārstēja, izmantojot placebo (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

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

Lietošana gados vecākiem cilvēkiem ar demenci

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

Bipolāri traucējumi/mānija/hipomānija

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

Pašnāvība/domas par pašnāvību

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

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

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

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

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

Laktozes nepanesība

Thymanax satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrija līmenis

Thymanax viena tablete satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija, proti, tās praktiski nesatur nātriju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Iespējamā mijiedarbība, kas ietekmē agomelatīnu

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

Agomelatīna kombinācija ar estrogēniem (mēreni CYP1A2 inhibitori) palielina agomelatīna iedarbību vairākas reizes. Kaut arī nav bijuši specifiski drošības signāli 800 pacientiem, kas ārstēti kombinācijā ar estrogēniem, ir jāievēro piesardzība, nozīmējot agomelatīnu kombinācijā ar citiem mēreniem CYP1A2 inhibitoriem (piemēram, propranololu, enoksacīnu) līdz tiek iegūta lielāka pieredze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

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

Agomelatīna spēja ietekmēt citas zāles

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

Citas zāles

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

Alkohols

Agomelatīna kombinācija ar alkoholu nav ieteicama.

Elektrokonvulsijas terapija (EKT)

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

Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai ar pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Agomelatīnam ir neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ņemot vērā, ka reibonis un miegainība ir bieži sastopamas blakusparādības, pacienti jābrīdina novērtēt savas spējas vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma raksturojuma kopsavilkums

Parasti blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas, un tās novēroja terapijas pirmajās divās nedēļās. Biežāk novērotās blakusparādības bija galvassāpes, slikta dūša un reibonis. Šīs blakusparādības parasti bija pārejošas un pārtraukt terapiju nebija nepieciešams.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

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

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

Orgānu sistēmas klase	Biežums	Ieteiktais termins
Psihiskie traucējumi	Bieži	Trauksme
		Patoloģiski sapņi*
	Retāk	Pašnāvnieciskas domas vai uzvedība (skatīt 4.4. apakšpunktu)
		Uzbudinājums un ar to saistītie simptomi* (piemēram, aizkaitināmība un trauksme)
	Agresija*	

		Nakts murgi*
		Mānija/hipomānija* Šos simptomus var izraisīt arī slimība (skatīt 4.4. apakšpunktu).
		Apmulsuma stāvoklis*
	Reti	Halucinācijas*
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
		Reibonis
	Bieži	Miegainība
		Bezmiēgs
		Migrēna
	Retāk	Parestēzija
		Nemierīgo kāju sindroms*
Reti	Akatīzija*	
Acu bojājumi	Retāk	Neskaidra redze
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	Troksnis ausīs*
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Slikta dūša
		Caureja
		Aizcietējums
		Sāpes vēderā
		Vemšana*
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstināts ALT un/vai AST līmenis (klīniskos pētījumos ALT un/vai AST līmeņa paaugstinājumu > 3 reizes virs normas augšējās robežvērtības novēroja 1,2% pacientu, kas lietoja agomelatīnu pa 25 mg dienā, un 2,6% pacientu, kas agomelatīnu lietoja pa 50 mg dienā, salīdzinot ar 0,5% placebo grupā).
		Retāk
	Reti	Hepatīts
		Paaugstināts sārmainās fosfatāzes* līmenis (>3 reizes virs normas augšējās robežvērtības)
		Aknu mazspēja*(1)
		Dzelte*
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk	Hiperhidroze
		Ekzēma
		Nieze*
		Nātrene*
	Reti	Eritematozi izsitumi
		Sejas tūska un angioedēma*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Muguras sāpes
	Retāk	Mialģija*

Nieru un urīnizvadsistēmas darbības traucējumi	Reti	Urīna aizture*
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Nespēks
Izmeklējumi	Bieži	Palielināta ķermeņa masa*
	Retāk	Samazināta ķermeņa masa*

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

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

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

Viena persona, iedzerot 2,450 mg agomelatīna, atlaba spontāni un bez kardiovaskulāriem un bioloģiskiem traucējumiem.

Terapija

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

Agomelatīns ir melatonīnerģisks agonists (MT₁ un MT₂ receptori) un 5-HT_{2C} antagonists. Piesaistes pētījumi parādīja, ka agomelatīnam nav ietekmes uz monoamīna saistīšanos un nav afinitātes pret α, β adrenerģiskiem, histamīnerģiskiem, holīnerģiskiem, dopamīnerģiskiem un benzodiazepīnu receptoriem. Agomelatīns resinhronizē izjaukto diennakts ritmu dzīvnieku modeļos.

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

Farmakodinamiskā iedarbība

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

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

Agomelatīna efektivitāte un drošums depresijas epizožu gadījumā tika pētīta klīniskās programmas ietvaros, iekļaujot 7900 pacientu, kas tika ārstēti ar agomelatīnu.

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

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

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

Agomelatīnam atbildes reakcijas rādītāji, salīdzinot ar placebo bija statistiski ticami labāki.

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

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

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

Tika veikts specifisks seksuālas disfunkcijas salīdzinošs pētījums depresijas pacientiem remisijas fāzē, kurā agomelatīns uzrādīja skaitlisku tendenci (nav statistiski ticama) uz mazāk pēkšņu seksuālu disfunkciju nekā venlafaksīns, novērtējot seksuālās tieksmes parādīšanos vai orgasmu pēc Seksuālās Disfunkcijas Skalas (*Sex Effects Scale – SEXFX*). Pētījumu apkopoto rezultātu analīze, lietojot Arizonas Seksuālās Pieredzes Skalu (*Arizona Sexual Experience Scale – ASEX*), neuzrādīja agomelatīna saistību ar

seksuālo disfunkciju. Veseliem brīvprātīgajiem agomelatīns atšķirībā no paroksetīna saglabā seksuālās funkcijas.

Klīniskajos pētījumos agomelatīns neietekmēja sirdsdarbības ātrumu un asinsspiedienu.

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

Tika veikts specifisks kontrolēts 3 nedēļas ilgs pētījums ar depresijas pacientiem, kuriem netika panākts pietiekams uzlabojums ar paroksetīnu (SSAI) vai venlafaksīnu (SNAI). Kad terapija tika nomainīta no šiem antidepresantiem uz agomelatīnu, pēc SSAI vai SNAI terapijas pārtraukšanas radās atcelšanas simptomi — gan pēc straujas, gan pakāpeniskas iepriekšējās terapijas pārtraukšanas. Šos atcelšanas simptomus var kļūdaini novērtēt kā agomelatīna agrīnās efektivitātes trūkumu. Tādu pacientu procentuālais daudzums, kuriem vienu nedēļu pēc SSAI/SNAI terapijas pārtraukšanas bija vismaz viens atcelšanas simptoms, ilgstošas pakāpeniskas devas samazināšanas grupā (iepriekš lietotā SSAI/SNAI pakāpeniska pārtraukšana 2 nedēļu laikā) bija mazāks nekā īslaicīgas pakāpeniskas devas samazināšanas grupā (iepriekš lietotā SSAI/SNAI pakāpeniska pārtraukšana 1 nedēļas laikā) un straujas aizvietošanas grupā (strauja pārtraukšana): attiecīgi 56,1%, 62,6% un 79,8%.

Pediātriskā populācija

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās un biopieejamība

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

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

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

Atšķirības palielina uzturs ar augstu tauku saturu.

Izkliede

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

Biotransformācija

Pēc iekšķīgas lietošanas agomelatīns ātri metabolizējas, galvenokārt ar aknu CYP1A2 palīdzību. Metabolisma mazāko daļu pārstāv CYP2C9 un CYP2C19 izoenzīmi. Galvenie metabolīti, kas rodas agomelatīnam hidroksilējoties un demetilējoties, nav aktīvi un ātri konjugējas un izdalās ar urīnu.

Eliminācija

Eliminācija ir ātra. Vidējais plazmas eliminācijas pusperiods ir starp 1 un 2 stundām. Klīrenss ir augsts (apmēram 1100 ml/min) un galvenokārt metabolisks. Ekskrēcija galvenokārt (80%) notiek ar urīnu metabolītu veidā. Aktīvās vielas izvadīšana urīnā nemainītā veidā ir nenozīmīga. Pēc atkārtotas ievadīšanas kinētika nemainās.

Nieru darbības traucējumi

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

Aknu darbības traucējumi

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

Gados vecāki cilvēki

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

Etniskās grupas

Nav ziņu par rases ietekmi uz agomelatīna farmakokinētiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

Agomelatīns šķērso placentu un iekļūst grūsnu žurku embrijos.

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

Genotoksicitātes *in vitro* un *in vivo* standartpētījumos netika konstatēts ne mutagēnisks, ne klastogēnisks agomelatīna potenciāls.

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

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Kukurūzas ciete
Povidons (K30)
Nātrija cietes glikolāta A tips
Stearīnskābe
Magnija stearāts
Koloīdāls bezūdens silīcija dioksīds

Apvalks

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

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

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/PVH blisteri, iepakoti kartona kastītēs.

Kalendārie iepakojumi satur 14, 28, 56, 84 un 98 apvalkotās tabletes.

Kalendārie iepakojumi pa 100 apvalkotajām tabletēm lietošanai slimnīcā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 19. februāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 7. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

MM/GGGG

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

II PIELIKUMS

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

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

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

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

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

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

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

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

•

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

Papildināts RPP jāiesniedz:

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

- **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

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

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

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

Izrakstīšanas norādījumos ārstiem ir jāietver sekojoša galvenā informācija:

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

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

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

Pacientu bukletā jābūt ietvertai šādai galvenajai informācijai:

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

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējais iepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Thymanax 25 mg apvalkotās tabletes
Agomelatinum

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

Katra apvalkotā tablete satur 25 mg agomelatīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14	apvalkotās tabletes
28	apvalkotās tabletes
56	apvalkotās tabletes
84	apvalkotās tabletes
98	apvalkotās tabletes
100	apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Thymanax 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Thymanax 25 mg tabletes
Agomelatinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Servier (Ireland) Industries Ltd

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P
O
T
C
Pt
S
Sv

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Thymanax 25 mg apvalkotās tabletes Agomelatinum

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Thymanax un kādam nolūkam tās lieto

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

Depresija ir ilgstošas garastāvokļa pārmaiņas, kas ietekmē ikdienas dzīvi. Katram cilvēkam depresijas simptomi ir atšķirīgi, bet bieži novēro grūtsirdību, mazvērtības sajūtu, intereses zudumu par iemīļotām aktivitātēm, miega traucējumus, kavēšanas sajūtu, trauksmes sajūtu, ķermeņa masas pārmaiņas. Paredzamais ieguvums no Thymanax ir ar depresiju saistīto simptomu mazināšana un pakāpeniska izzušana.

2. Kas jāzina pirms Thymanax lietošanas

Nelietojiet Thymanax šādos gadījumos

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

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

Ārstēšanas laikā ar Thymanax:

Kā rīkoties, lai izvairītos no iespējamiem smagiem aknu darbības traucējumiem

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

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

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

Esiet piesardzīgs, ja novērojat aknu darbības traucējumu pazīmes un simptomus

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

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

Domas par pašnāvību un depresijas pastiprināšanās

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

Šādas domas biežāk var rasties,

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

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

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

Bērni un pusaudži

Thymanax nedrīkst lietot bērni un pusaudži (vecumā līdz 18 gadiem).

Citas zāles un Thymanax

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

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

Noteikti pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm: propranololu (bēta blokators, kuru izmanto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanā) vai enoksacīnu (antibiotika).

Noteikti pastāstiet ārstam, ja dienā izsmēķējat vairāk par 15 cigaretēm.

Thymanax kopā ar alkoholu

Thymanax lietošanas laikā nav ieteicams lietot alkoholu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

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

Thymanax lietošanas laikā barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Thymanax satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, sazinieties ar ārstu.

Thymanax satur nātriju

Thymanax satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija katrā tablete, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Thymanax

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

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

Lietošanas veids

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

Ārstēšanas ilgums

Vairumam cilvēku ar depresiju Thymanax sāk mazināt depresijas simptomus divu nedēļu laikā pēc ārstēšanas sākšanas.

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

Ārsts var turpināt Jūs ārstēt ar Thymanax, arī kad jau jūtaties labāk, lai nepieļautu depresijas atjaunošanos.

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

Aknu darbības uzraudzība (skatīt arī 2. punktu):

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

Jūs nedrīkstat lietot Thymanax, ja Jūsu aknas nedarbojas pienācīgi labi.

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

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

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

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

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

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

Ja esat lietojis Thymanax vairāk nekā noteikts

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

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

Ja esat aizmirsis lietot Thymanax

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

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

Ja pārtraucat lietot Thymanax

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Vairums blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas. Parasti tās rodas pirmajās divās ārstēšanas nedēļās un ir pārejošas.

Blakusparādības var būt šādas:

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

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

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Thymanax

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.


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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Thymanax satur

- Aktīvā viela ir agomelatīns. Katra apvalkotā tablete satur 25 mg agomelatīna.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - laktozes monohidrāts, kukurūzas ciete, povidons (K30), nātrija cietes glikolāta A tips, stearīnskābe, magnija stearāts, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, hipromeloze, glicerīns, makrogols (6000), dzeltenais dzelzs oksīds (E172) un titāna dioksīds (E171);
 - apdruckas tintē: šellaks, propilēnglikols un indigo karmīna alumīnija laka (E132).

Thymanax ārējais izskats un iepakojums

Thymanax 25 mg apvalkotās tabletes (tablete) ir iegarenas, oranži-dzeltenas, ar zilu tinti uzdrukātu „kompānijas logo”  vienā pusē.

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

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eesti
Servier Laboratories OÜ
Tel:+ 372 664 5040

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

España
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

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

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu/>