PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Thymanax 25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg agomelatina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 61,8 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).
Narančasto-žuta, duguljasta, 9,5 mm dugačka, 5,1 mm široka filmom obložena tableta s plavim utisnutim logotipom tvtke na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Thymanax je indiciran za liječenje velikih depresivnih epizoda u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 25 mg jednom dnevno, primijenjena peroralno prije spavanja.
Ukoliko nakon dva tjedna liječenja izostane ublažavanje simptoma, doza se može povećati na 50 mg jednom dnevno, tj. dvije tablete od 25 mg koje se uzimaju prije spavanja.

Odluka o povećanju doze treba biti usklađena s povećanim rizikom od povišenja vrijednosti transaminaza. Svako povećanje doze na 50 mg treba se temeljiti na individualnoj procjeni odnosa koristi/rizika za svakog bolesnika, uz pomno praćenje jetrene funkcije.

Potrebno je provesti testiranje jetrene funkcije kod svih bolesnika prije početka liječenja. Liječenje se ne smije započeti ako vrijednost transaminaza premašuje 3 x gornju granicu normale (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Tijekom liječenja vrijednosti transaminaza moraju se pratiti periodično; nakon približno tri tjedna, šest tjedana (kraj akutne faze), dvanaest tjedana, dvadeset četiri tjedna (kraj faze održavanja) te nakon toga kada je klinički indicirano (vidjeti dio 4.4). Liječenje se mora prekinuti ako vrijednost transaminaza premašuje 3 x gornju granicu normale (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
Prilikom povećanja doze mora se ponovno provesti testiranje jetrene funkcije, istom učestalošću kao i kod uvođenja liječenja.

Trajanje liječenja
Bolesnici koji pate od depresije trebali bi se liječiti dovoljno dugo, barem tijekom perioda od 6 mjeseci kako bi se u potpunosti uklonili simptomi.

Zamjena terapije sa SSRI/SNRI antidepresiva na agomelatin
Bolesnici mogu imati simptome povezane s prestankom primjene SSRI/SNRI antidepresiva.

Ljek koji više nije odobren

Da bi se to izbjeglo, potrebno je pridržavati se informacija vezanih uz prestanak liječenja, a koje su navedene u sažetku opisa svojstava lijeka za taj SSRI/SNRI lijek. Primjena agomelatina može započeti odmah, tijekom postupnog smanjenja doze SSRI/SNRI (vidjeti dio 5.1).

Prekid liječenja
Nije potrebno postupno smanjivati dozu pri prekidu liječenja.

Posebne populacije

Starije osobe
Djelotvornost i sigurnost primjene agomelatina (25 do 50 mg/dan) dokazana je kod starijih bolesnika koji boluju od depresije (< 75 godina). Učinak nije dokumentiran u bolesnika ≥ 75 godina. Shodno tome, agomelatin se ne smije koristiti u ovoj dobnoj skupini (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Prilagodba doze vezano uz dob nije potrebna (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrega
Nisu zamijećene nikakve značajne promjene u farmakokinetičkim parametrima agomelatina kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega. Međutim, dostupan je samo ograničen broj podataka o primjeni agomelatina kod liječenja bolesnika s velikim depresivnim epizodama koji imaju teško ili umjereno oštećenje bubrega, stoga je potrebno pažljivo propisivati agomelatin takvim bolesnicima.

Oštećenje jetre
Agomelatin je kontraindiciran kod bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.3, 4.4. i 5.2.)

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost agomelatina za liječenje velikih depresivnih epizoda u djece od navršene 2. godine nadalje još nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka (vidjeti dio 4.4.).
Nema relevantne primjene agomelatina u djece u dobi od rođenja do 2. godine za liječenje velikih depresivnih epizoda.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.
Thymanax filmom obložene tablete mogu se uzimati sa ili bez obroka.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Oštećenje jetre (npr. ciroza ili aktivna bolesti jetre) ili povišenje transaminaza iznad 3 x gornje granice normale (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).
Istovremena primjena potentnih inhibitora CYP1A2 (npr. fluvoksamin, ciprofloksacin) (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Praćenje funkcije jetre

Prijavljeni su slučajevi oštećenja jetre, uključujući i zatajenje jetre (izuzetno su zabilježeni malobrojni slučajevi sa smrtnim ishodom ili transplantacijom jetre kod bolesnika s rizičnim čimbenicima za nastanak oštećenja jetre), porast jetrenih enzima veći od 10 puta iznad gornje granice normale, hepatitis i žutica kod bolesnika liječenih agomelatinom nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8). Većina njih se dogodila tijekom prvih mjeseci liječenja. Prevladava hepatocelularni oblik oštećenja jetre s povišenim serumskim transaminazama koje se obično vraćaju na normalnu razinu prestankom primjene agomelatina.

Lijek koji više nije odobren

Potreban je oprez prije početka liječenja te se mora pomno pratiti sve bolesnike tijekom trajanje liječenja, osobito ako su prisutni čimbenici rizika za nastanak oštećenja jetre ili ako se istodobno primjenjuju lijekovi povezani s rizikom od nastanka oštećenja jetre.

Prije početka liječenja
Liječenje Thymanaxom smije se propisati nakon pažljivog razmatranja omjera koristi i rizika u bolesnika s rizičnim čimbenicima za nastanak oštećenja jetre npr.:
- pretilost/prekomjerna tjelesna težina/ne-alkoholna bolest masne jetre, dijabetes,
- poremećaj vezan uz uporabu alkohola i/ili značajan unos alkohola

ili istodobna primjena lijekova povezanih s rizikom od nastanka oštećenja jetre smije se liječenje lijekom Thymanax propisivati samo nakon pažljivog razmatranja koristi i rizika.
Kod svih bolesnika prije početka liječenja potrebno je napraviti testove funkcije jetre i liječenje se ne smije započeti u bolesnika kod kojih su vrijednosti ALT-a i/ili AST-a >3 puta gornje granice normale na početku liječenja (vidjeti dio 4.3).
Potreban je oprez kada se Thymanax primijenjuje kod bolesnika kod kojih su transaminaze povišene bile prije liječenja (> gornje granice od normalnog raspona i ≤3 puta gornje granice od normalnog raspona).

- *<u>Učestalost testiranja jetrene funkcije</u>*

- prije početka liječenja
- potom:
  - nakon približno 3 tjedna,
  - nakon približno 6 tjedana (kraj akutne faze),
  - nakon približno 12 i 24 tjedna (kraj faze održavanja),
  - i nakon toga kada je klinički indicirano.
- Kada se doza povećava, mora se ponovno provesti testiranje jetrene funkcije istom učestalošću kao i kod uvođenja liječenja.

Kod svakog bolesnika kod kojeg se povećaju serumske transaminaze mora se ponovno testirati jetrena funkcija unutar 48 sati.

Tijekom razdoblja liječenja
Liječenje lijekom Thymanax mora se odmah prekinuti:
- ako se kod bolesnika pojave simptomi ili znakovi mogućeg oštećenja jetre (kao što su urin tamne boje, svijetlo obojene stolice, žuta boja kože/očiju, bol u gornjem desnom dijelu trbuha, stalan, novonastao i neobjašnjiv umor)
- ako je porast serumskih transaminaza veći od 3 x gornje granice normale.

Nakon prekida terapije lijekom Thymanax, testiranja jetrene funkcije se moraju ponavljati sve dok se serumske transaminaze ne vrate u normalu.

<u>Primjena u pedijatrijskoj populaciji</u>

Thymanax se ne preporučuje za liječenje depresije kod bolesnika mlađih od 18 godina s obzirom na to da sigurnost i djelotvornost lijeka Thymanax nisu utvrđeni za tu dobnu skupinu. U kliničkim studijama provedenim na djeci i adolescentima koji su liječeni drugim antidepresivima, suicidalno ponašanje (pokušaji suicida i suicidalne misli), agresivnost (uglavnom agresija, suparničko ponašanje i gnjev) češće su primijećeni u usporedbi s bolesnicima liječenim placebom (vidjeti dio 4.2).

<u>Starije osobe</u>

Nije zabilježen učinak agomelatina u bolesnika ≥ 75 godina, zbog toga se agomelatin ne bi trebao primjenjivati u bolesnika ove dobne skupine (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

<u>Primjena kod starijih osoba s demencijom</u>
Thymanax se ne smije koristiti za liječenje velikih depresivnih epizoda u starijih bolesnika s demencijom s obzirom na to da u tih bolesnika sigurnost i djelotvornost lijeka Thymanax nije utvrđena.

Lijek koji više nije odobren

Bipolarni poremećaj/ manija/ hipomanija

Thymanax se mora pažljivo koristiti u bolesnika koji su bolovali od bipolarnog poremećaja, manije ili hipomanije, a liječenje treba prekinuti ako se u bolesnika pojave simptomi manije (vidjeti dio 4.8).

Suicid/suicidalne misli

Depresija je povezana s povećanim rizikom pojave suicidalnih misli, samoozljeđivanjem i suicidom (događajima vezanim uz suicid). Ovaj rizik traje do remisije bolesti. Kliničko poboljšanje će se možda postići tek nakon nekoliko tjedana liječenja, stoga se bolesnici trebaju pažljivo motriti dok ne dođe do poboljšanja. Kliničko iskustvo pokazuje da se rizik pojave suicida može povećati tijekom ranog stadija oporavka.
Bolesnici s anamnezom događaja povezanih sa suicidom ili oni kod kojih su suicidalne ideje znatno izražene prije početka liječenja imaju veći rizik pojave suicidalnih misli ili pokušaja suicida te se moraju pomnije promatrati tijekom liječenja. Meta-analiza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja primjene antidepresiva u odraslih bolesnika s psihijatrijskim poremećajima otkrila je povećanje rizika pojave suicidalnog ponašanja kod bolesnika mlađih od 25 godina koji su liječeni antidepresivima u usporedbi s onima koji su primali placebo.
Kod primjene ovog lijeka potrebno je pažljivo promatrati bolesnike, posebno one visokorizične, naročito u vrijeme početka liječenja i kod promjena doze. Bolesnike (i njihove njegovatelje) treba upozoriti da je potrebno paziti na eventualnu pojavu bilo kakvog kliničkog pogoršanja, pojavu suicidalnog ponašanja ili misli i neuobičajenih promjena ponašanja te ako su prisutni takvi simptomi da je potrebno odmah zatražiti medicinski savjet.

Kombinacija s inhibitorima CYP1A2 (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5)

Thymanax s umjerenim CYP1A2 inhibitorima (npr. propranolol, enoksacin) treba propisivati uz oprez, jer oni mogu dovesti do povećane izloženosti agomelatinu.

Intolerancija laktoze

Thymanax sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Sadržaj natrija

Thymanax sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potencijalne interakcije koji utječu na agomelatin

Agomelatin uglavnom metabolizira citokrom P450 1A2 (CYP1A2) (90%) te CYP2C9/19 (10%). Lijekovi koji su u interakciji s ovim izoenzimima mogu povećati ili smanjiti bioraspoloživost agomelatina.
Fluvoksamin, potentni CYP1A2 i umjereni CYP2C9 inhibitor, značajno inhibira metabolizam agomelatina što dovodi do 60-erostrukog povećanja (raspon 12-412) izloženosti agomelatinu. Posljedično tome, kontraindicirana je istovremena primjena tableta Thymanax s potentnim CYP1A2 inhibitorima (npr. fluvoksamin, ciprofloksacin).
Kombinacija agomelatina s estrogenima (umjereni CYP1A2 inhibitori) dovodi do višestruke pojačane izloženosti agomelatinu. S obzirom na to da nije bilo specifičnih sigurnosnih pokazatelja u 800 bolesnika liječenih u kombinaciji s estrogenima, agomelatin je potrebno s oprezom propisivati s ostalim umjerenim inhibitorima CYP1A2 (npr. propranolol, enoksacin) dok se ne stekne više iskustva (vidjeti dio 4.4).

Lijek koji više nije odobren

Rifampicin je induktor sva tri citokroma uključenih u metabolizam agomelatina te može smanjiti bioraspoloživosti agomelatina.
Pušenje inducira CYP1A2 i dokazano je da smanjuje bioraspoloživost agomelatina, osobito u teških pušača (≥ 15 cigareta/dan) (vidjeti dio 5.2).

Potencijal utjecaja agomelatina na druge lijekove

In vivo, agomelatin ne inducira CYP450 izoenzime. Agomelatin ne inhibira ni CYP1A2 *in vivo*, niti ostale CYP450 *in vitro*. Stoga, agomelatin neće modificirati izloženost lijeku koji metabolizira CYP 450.

Ostali lijekovi

Nisu pronađeni dokazi o farmakokinetičkoj ili farmakodinamičkoj interakciji s lijekovima koji se mogu propisati za istovremenu primjenu s lijekom Thymanax u ciljanoj populaciji tijekom faze I kliničkih studija: benzodiazepini, litij, paroksetin, flukonazol i teofilin.

Alkohol

Ne preporučuje se kombinirati agomelatin s alkoholom.

Elektrokonvulzivna terapija (EKT)

Nema iskustva istovremene primjene agomelatina s EKT. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala prokonvulzivna svojstva (vidjeti dio 5.3). Stoga, nije vjerojatna pojava kliničkih posljedica kod istovremenog EKT liječenja i liječenja agomelatinom.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni agomelatina u trudnica ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća). Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, poželjno je izbjegavati primjenu lijeka Thymanax tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se agomelatin/metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se agomelatin/metaboliti izlučuju u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Thymanax uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Ispitivanja reprodukcije štakora i kunića pokazuju da agomelatin nema utjecaja na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Agomelatin malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Lijek koji više nije odobren

S obzirom na to da su omaglica i somnolencija uobičajene nuspojave, bolesnike treba upozoriti da to može utjecati na njihovu sposobnost upravljanja vozilima i radu sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave su obično bile blage ili umjerene i pojavljivale su se unutar prva dva tjedna liječenja. Najčešće nuspojave bile su glavobolja, mučnina i omaglica.
Ove nuspojave obično su bile prolazne i uglavnom nisu uzrokovale prestanak terapije.

Tablični popis nuspojava

Niže navedena tablica navodi nuspojave koje su zabilježene u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima i kliničkim ispitivanjima s aktivnom kontrolom.
Nuspojave su niže navedene prema sljedećoj učestalosti: vrlo često (≥1/10); često (≥1/100 i <1/10); manje često (≥1/1000 i <1/100) ; rijetko (≥1/10 000 i <1/1000) ; vrlo rijetko (<1/10 000) ; nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Za navedene nuspojave nije rađena korekcija učestalosti prema placebu.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Preporučeni izraz
Psihijatrijski poremećaji	Često	Anksioznost
		Abnormalni snovi*
	Manje često	Suicidalne misli ili ponašanje (vidjeti dio 4.4)
		Agitacija i povezani simptomi* (kao što su razdražljivost i nemir)
		Agresija*
		Noćne more*
		Manija/hipomanija* Ovi simptomi mogu također biti posljedica podležeće bolesti (vidjeti dio 4.4)
		Konfuzno stanje*
	Rijetko	Halucinacije*
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Glavobolja
	Često	Omaglica
		Somnolencija
		Nesanica
	Manje često	Migrena
		Parestezija
		Sindrom nemirnih nogu*
	Rijetko	Akatizija*
Poremećaji oka	Manje često	Zamagljen vid
Poremećaji uha i labirinta	Manje često	Tinitus*
Poremećaji probavnog sustava	Često	Mučnina
		Proljev
		Konstipacija
		Bol u abdomenu
		Povraćanje*
Poremećaji jetre i žuči	Često	Povišen ALT i/ili AST (u kliničkim ispitivanjima, porast vrijednosti ALT i/ili AST za >3 puta gornje granice normale zabilježen je u 1,2% bolesnika liječenih agomelatinom u dozi od 25 mg dnevno i u 2,6 % bolesnika

Lijek koji više nije odobren

		liječenih agomelatinom u dozi od 50 mg dnevno u usporedbi s 0,5% bolesnika koji su primali placebo)
	Manje često	Povišena gama glutamiltransferaza* (GGT) (>3 puta gornje granice normale)
	Rijetko	Hepatitis
		Povišena alkalna fosfataza* (>3 puta gornje granice normale)
		Zatajenje jetre*(1)
		Žutica*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Hiperhidroza
		Ekcem
		Svrbež*
		Urtikarija*
	Rijetko	Eritematozni osip
		Edem lica i angioedem*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	Bol u leđima
		Mijalgija*
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Rijetko	Urinarna retencija*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Umor
Pretrage	Često	Povećanje tjelesne težine*
	Manje često	Smanjenje tjelesne težine*

*Učestalost procijenjena na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja za nuspojave identificirane iz spontanog prijavljivanja nuspojava.
(1) Izuzetno su zabilježeni malobrojni slučajevi sa smrtnim ishodom ili transplantacijom jetre u bolesnika s rizičnim čimbenicima za nastanak oštećenja jetre

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Postoje ograničena iskustva povezana s predoziranjem agomelatinom. Iskustvo s predoziranjem agomelatinom ukazuje da su tom prilikom zabilježeni epigastralgija, somnolencija, umor, agitiranost, anksioznost, napetost, omaglica, cijanoza ili opća slabost.
Jedna osoba koja je uzela 2 450 mg agomelatina spontano se oporavila bez kardiovaskularnih ili bioloških abnormalnosti.

Zbrinjavanje

Nije poznat nikakav specifičan antidot agomelatina. Zbrinjavanje predoziranja sastoji se od liječenja kliničkih simptoma i rutinskog praćenja. Preporučena je kontrola liječnika specijalista.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

Lijek koji više nije odobren

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psihoanaleptici, ostali antidepresivi, ATK oznaka: N06AX22

Mehanizam djelovanja

Agomelatin je agonist melatonergičkih receptora (MT_1 i MT_2 receptori) te antagonist 5-HT_{2c} receptora. Ispitivanje reakcije vezanja ukazuju na to da agomelatin ne utječe na pohranu monoamina i nema afiniteta za α- i β-adrenoreceptore, histaminergične, kolinergične, dopaminergične te benzodiazepinske receptore.
Agomelatin ponovo usklađuje cirkadijski ritam u životinjskim modelima poremećaja cirkadijskog ritma.
Agomelatin specifično povećava otpuštanje noradrenalina i dopamina u području frontalnog korteksa i ne utječe na izvanstaničnu razinu serotonina.

Farmakodinamički učinci

Agomelatin je pokazao učinak sličan antidepresivima na životinjskim modelima za depresiju (test naučene bespomoćnosti, test očajavanja, kronični blagi stres) kao i na modelima s desinkronizacijom cirkadijalnog ritma te na modelima vezanim uz stres i anksioznost.
Kod ljudi, Thymanaxagomelatin ima svojstva pozitivnog mijenjanja faza; izaziva uznapredovalu fazu sna, pad tjelesne temperature i nastup djelovanja melatonina.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Proučavani su djelotvornost i sigurnost agomelatina kod velikih depresivnih epizoda u kliničkim ispitivanjima koja su obuhvaćala 7 900 bolesnika liječenih agomelatinom.
Provedeno je deset placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja kako bi se ispitala kratkoročna djelotvornost agomelatina kod velikog depresivnog poremećaja u odraslih, s fiksnom dozom i/ili sa titracijom doza. Na kraju liječenja (tijekom 6 ili 8 tjedana), dokazana je značajna djelotvornost agomelatina od 25-50 mg u 6 od deset kratkotrajnih dvostruko slijepih placebom kontroliranih ispitivanja. Primarni ishod je bila promjena u vrijednosti HAMD-17 skora od početne. Agomelatin se nije razlikovao od placeba u dva ispitivanja gdje su aktivne kontrole, paroksetin ili fluoksetin, pokazali analitičku osjetljivost. Agomelatin nije uspoređivan neposredno sa paroksetinom i fluoksetinom budući da su ovi komparatori dodani da bi se postigla analitička osjetljivost ispitivanja. U dva ostala ispitivanja, nije bilo moguće donijeti zaključke jer se aktivne kontrole, paroksetin ili fluoksetin nisu razlikovali od placeba. Međutim, u ovim ispitivanjima nije bilo dozvoljeno povećati početnu dozu agomelatina, paroksetina ili fluoksetina čak i kada odgovor liječenju nije bio adekvatan.
Djelotvornost je također zamijećena kod bolesnika s teškom depresijom (početna vrijednost HAM-D≥ 25) u svim pozitivnim placebom kontroliranim ispitivanjima.
Stope odgovora bile su statistički značajno veće uz agomelatin u usporedbi s placebom.
Dokazana je superiornost (2 ispitivanja) ili neinferiornost (4 ispitivanja) u šest od sedam ispitivanja djelotvornosti na heterogenoj populaciji odraslih bolesnika s depresijom u odnosu na SSRI / SNRI (sertralin, escitalopram, fluoksetin, venlafaksin ili duloksetin). Antidepresivni učinak je ocijenjen s HAMD-17 vrijednosti bilo kao primarni ili sekundarni ishod.
Održanost djelotvornosti antidepresiva pokazana je u ispitivanju sprečavanja relapsa bolesti. Bolesnici koji su reagirali na 8/10-tjedno akutno liječenje u otvorenom ispitivanju s agomelatinom 25-50 mg jednom dnevno, randomizirani su na 25-50 mg agomelatina jednom dnevno ili istu dozu placeba sljedećih 6 mjeseci. Doza agomelatina od 25-50 mg jednom dnevno pokazala je statistički značajnu superiornost u odnosu na placebo (p=0,0001) u prvoj mjeri ishoda, u sprječavanju recidiva depresije, mjereno prema vremenu do relapsa bolesti. Incidencija recidiva tijekom 6-mjesečnog dvostruko slijepog praćenja bila je 22% za agomelatin, a 47% za placebo.

ThymanaxAgomelatin nije mijenjao dnevnu pozornost i pamćenje u zdravih dobrovoljaca. Kod bolesnika koji boluju od depresije, liječenje agomelatinom od 25 mg povećalo je sporovalno spavanje bez mijenjanja količine REM faze sna ili vremena do nastupa REM faze. Agomelatin od 25 mg također je uzrokovao skraćenje vremena nastupa sna i minimalnih otkucaja srca. Prema procjeni

Lijek koji više nije odobren

bolesnika od prvog tjedna liječenja, nastupanje faze sna i kvaliteta sna značajno su poboljšani bez pojave nespretnosti tijekom dana.

U posebnom komparativnom ispitivanju seksualne disfunkcije u bolesnika s remisijom depresije, postojao je numerički trend (statistički neznatan) prema manjem broju novonastalih seksualnih disfunkcija s agomelatinom u odnosu na venlafaksin na ljestvici učinaka na seksualnost (engl. *Sex Effects Scale,* SEXFX) koja se odnosila na libido, uzbuđenje ili orgazam. Objedinjena analiza ispitivanja koja su koristila ljestvicu *Arizona Sexual Experience Scale* (ASEX) pokazale su da agomelatin nije povezan sa seksualnom disfunkcijom. Kod zdravih dobrovoljaca, agomelatin je sačuvao seksualnu funkciju u usporedbi s paroksetinom.

Agomelatin je imao neutralan učinak na brzinu otkucaja srca i krvni tlak u kliničkim ispitivanjima.

U ispitivanju namijenjenom procijeniti simptome ustezanja, provedenom prema (*Discontinuation Emergent Signs and Symptoms*, DESS) kontrolnoj listi simptoma i znakova ustezanja na bolesnicima s depresijom u remisiji, agomelatin nije izazvao sindrom ustezanja nakon naglog prekida liječenja. Agomelatin ne predstavlja potencijalnu opasnost za zlouporabu prema mjerenjima na zdravim dobrovoljcima na specifičnoj vizualnoj analognoj skali ili na kontrolnoj listi Addiction Research Center Inventory (ARCI) 49.
Placebom kontrolirano ispitivanje agomelatina 25 – 50 mg/dan u starijih bolesnika s depresijom (≥ 65 godina, N= 222, od kojih je 151 liječen agomelatinom), u trajanju od 8 tjedana, pokazalo je statistički značajnu razliku od 2,67 bodova na HAM-D ukupnoj ljestvici, što je bio primarni ishod. Analiza odgovora na terapiju bila je na strani agomelatina. Poboljšanje nije primijećeno u vrlo starih bolesnika (≥ 75 godina, N = 69, od kojih je 48 liječenih agomelatinom). Podnošljivost agomelatina u starijih bolesnika je usporediva s onom u mlađih odraslih osoba.

Provedeno je posebno kontrolirano ispitivanje u trajanju od 3 tjedna na bolesnicima koji boluju od velikog depresivnog poremećaja, a bolest im se nije dostatno poboljšala primjenom paroksetina (SSRI) ili venlafaksina (SNRI). Kada je liječenje tim antidepresivima zamijenjeno liječenjem s agomelatinom, pojavili su se simptomi povezani s prestankom primjene SSRI ili SNRI, bilo nakon naglog prekida, bilo nakon postepenog prekida prethodne terapije. Ovi simptomi povezani s prestankom primjene mogu se zamijeniti s nedostatkom rane koristi agomelatina.
Postotak bolesnika s barem jednim simptomom povezanim s prestankom primjene tjedan dana nakon prestanka liječenja s SSRI/ SNRI manji je u skupini bolesnika s dugotrajnijim postupnim smanjivanjem doze (postepeni prestanak liječenja s prethodnim SSRI ili SNRI unutar 2 tjedna) nego u skupini bolesnika s kratkotrajnijim postupnim smanjivanjem doze (postepeni prestanak liječenja s prethodnim SSRI ili SNRI unutar 1 tjedna) i skupini s naglim zamjenskim liječenjem (nagli prestanak): 56,1%, 62,6%, odnosno 79,8%.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja agomelatina u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju velikih depresivnih epizoda (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i bioraspoloživost

Agomelatin se brzo i dobro apsorbira (≥ 80%) nakon peroralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost je niska (< 5% pri terapijskoj peroralnoj dozi) te je značajna interindividualna varijabilnost. Bioraspoloživost je povećana kod žena u usporedbi s muškarcima. Bioraspoloživost se povećava unosom oralnih kontraceptiva a smanjuje se pušenjem. Najviša koncentracija lijeka u plazmi postiže se unutar 1 do 2 sata.

Unutar raspona terapijskih doza, sistemska izloženost agomelatinu proporcionalno raste s dozom. Pri višim dozama javlja se zasićenje zbog učinka prvog prolaza.

Ujek koji više nije odobren

Unos hrane (standardni obrok ili obrok s većom količinom masti) ne mijenja bioraspoloživost ili brzinu apsorpcije agomelatina. Varijabilnost se povećava kod unosa hrane s visokim postotkom masnoće.

Distribucija

Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi oko 35 l, a vezanje na proteine plazme iznosi 95% neovisno o koncentraciji i ne mijenja se s dobi bolesnika te kod bolesnika s oštećenjem bubrega, ali se slobodna frakcija udvostručuje kod bolesnika s oštećenjem jetre.

Biotransformacija

Nakon peroralne primjene, agomelatin se brzo metabolizira uglavnom putem CYP1A2 u jetri; CYP2C9 i CYP2C19 izoenzimi također su uključeni, ali oni imaju manji doprinos.
Glavni metaboliti, hidroksilirani i demetilirani agomelatin nisu aktivni te se brzo konjugiraju i eliminiraju urinom.

Eliminacija

Eliminacija je brza, srednja vrijednost poluvijeka u plazmi je između 1 i 2 sata, a klirens je visok (oko 1 100 ml/min) i uglavnom metabolički.
Izlučivanje je uglavnom putem urina (80%) te u obliku metabolita, dok je izlučivanje nepromijenjenog spoja u urinu neznatno.
Kinetika ostaje neizmijenjena nakon ponovljene primjene.

Oštećenje bubrega

Nisu zamijećene bitne promjene farmakokinetičkih parametara kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (n=8, pojedinačna doza od 25 mg), ali je oprez potreban kod bolesnika s teškim ili umjerenim oštećenjem bubrega s obzirom na to da su za te bolesnike dostupni samo ograničeni klinički podaci (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetre

U posebnoj studiji koja je obuhvaćala bolesnike sa cirozom jetre, s kroničnim blagim (Child-Pugh A stadij bolesti) ili umjerenim (Child-Pugh B stadij) oštećenjem jetre, izloženost agomelatinu od 25 mg bila je značajno povećana (70 odnosno 140 puta), u usporedbi s odgovarajućim dobrovoljcima (s obzirom na dob, tjelesnu težinu i pušenje) koji nisu imali zatajenje jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

Starije osobe

U farmakokonetičkoj studiji u starijih bolesnika (≥ 65 godina), pokazalo se da su pri dozi od 25 mg srednja vrijednost AUC-a i Cmax bili 4 puta odnosno 13 puta veći kod bolesnika ≥75 godina u usporedbi s bolesnicima < 75 godina. Ukupan broj bolesnika koji su uzimali dozu od 50 mg bio je premalen za donošenje zaključka. Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika.

Rasa

Nema podataka o utjecaju rase na farmakokinetiku agomelatina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kod miševa, štakora i majmuna primijećeni su sedativni učinci nakon jedne primjene i nakon ponovljene primjene viših doza.
Kod glodavaca, zamijećena je znatna indukcija CYP2B i umjerena indukcija CYP1A i CYP3A pri 125 mg/kg/dan dok je kod majmuna indukcija bila blaža za CYP2B i CYP3A pri 375 mg/kg/dnevno. Kod glodavaca i majmuna nije zamijećena hepatotoksičnost u studijama toksičnosti ponovljenih doza.

Ljek koji više nije odobren

Agomelatin prelazi u placentu i fetus gravidnih štakora.
Studije reprodukcije štakora i kunića pokazuju da agomelatin nema utjecaja na plodnost, embriofetalni razvoj te prenatalni i postnatalni razvoj.
Skup *in vitro* i *in vivo* standardnih analiza genotoksičnosti zaključuju da ne postoji ni mutageni ni klastogeni potencijal agomelatina.

Kod doza koje su barem 110 puta više od terapijske doze u studijama kancerogenosti agomelatin je doveo do povećanja incidencije jetrenih tumora kod miševa i štakora. Tumori jetre vjerojatno su povezani s indukcijom enzima koji su karakteristični za glodavce. Učestalost benignih fibroadenoma mliječnih žlijezda koji su zamijećeni kod štakora povećana je kod veće izloženosti (60-erostruka izloženost pri terapijskim dozama), ali ostaje u jednakom rasponu kao od kontrole.

Sigurnosne farmakološke studije pokazale su da agomelatin nema utjecaja na hERG (humani *Ether à-go-go Related Gene*) potencijal ili na akcijski potencijal Purkinjeovih stanica u pasa. Agomelatin nije pokazao prokonvulzivna svojstva kod ip doza do 128 mg/kg kod miševa i štakora.

Nije zabilježen učinak agomelatina na ponašanje mladih životinja, kao ni na vizualne i reproduktivne funkcije. Zabilježen je blagi gubitak tjelesne težine neovisno o dozi lijeka, a koji je vezan uz farmakološka svojstva kao i manji učinci na muški reproduktivni sustav bez oštećenja reproduktivne sposobnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

Laktoza hidrat
Kukuruzni škrob
Povidon (K 30)
Natrijev škroboglikolat, vrsta A
Stearatna kiselina
Magnezijev stearat
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Film ovojnica:

Hipromeloza
Željezov oksid, žuti (E172)
Glicerol
Makrogol (6000)
Magnezijev stearat
Titanijev dioksid (E171)

Tinta za označavanje sadrži šelak, propilenglikol i indigo carmine aluminium lake (E132).

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek koji više nije odobren

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/PVC blister pakiran u kartonskoj kutiji.
Kalendarsko pakiranje sadrži 14, 28, 56, 84 i 98 filmom obloženih tableta.
Kalendarsko pakiranje od 100 filmom obloženih tableta za bolničku primjenu.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19.veljače 2009.
Datum posljednje obnove odobrenja:. 7. siječnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

MM/GGGG

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu/.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Les Laboratoires Servier Industrie, 905, route de Saran - 45520 Gidy, Francuska
Servier (Ireland) Industries Ltd, Gorey Road - Arklow - Co. Wicklow, Irska
Przedsiebiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A., ul. Annopol 6B - 03-236 Varšava, Poljska
Laboratorios Servier, S.L, Avda. de los Madroños, 33 -28043 Madrid, Španjolska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će usuglasiti oblik i sadržaj vodiča za propisivanje lijeka za liječnike s nadležnim nacionalnim tijelom prije stavljanja lijeka u promet u zemlji članici.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će osigurati da svi liječnici za koje se očekuje da će propisivati ili koristiti Thymanax dobiju ažurirani edukacijski materijal koji će sadržavati sljedeće:
- Sažetak opisa svojstava lijeka,
- Vodič za liječnike za propisivanje lijeka, uključujući način praćenja jetrenih enzima.

Vodič za liječnike za propisivanje lijeka treba sadržavati sljedeće ključne poruke:
- Potrebu da se bolesnika informira o mogućem riziku od porasta transaminaza i od interakcija s potentnim inhibitorima CYP 1A2 (npr. s fluvoksaminom, ciprofloksacinom);

Lijek koji više nije odobren

- Potrebu za obavljanjem pretraga funkcije jetre u svih bolesnika prije početka terapije i potom nakon otprilike tri, šest (kraj akutne faze), dvanaest i dvadeset i četiri tjedna (kraj faze održavanja), a zatim kad to bude klinički indicirano;
- Potreba za obavljanjem pretraga funkcije jetre istom učestalošću kao i kod uvođenja liječenja u svih bolesnika kada se doza poveća
- Smjernice u slučaju kliničkih simptoma disfunkcije jetre
- Smjernice u slučaju abnormalnosti nalaza pretraga funkcije jetre;
- O oprezu pri davanju lijeka bolesnicima s povišenim transaminazama prije početka terapije (> od gornje granice referentnih raspona i ≤ 3 puta gornje granice referentnog raspona);
- O oprezu pri davanju lijeka bolesnicima s čimbenicima rizika od oštećenja jetre, npr. pretilost/prekomjerna tjelesna težina/nealkoholna bolest masne jetre, diabetes, poremećaj vezan uz uporabu alkohola i/ili znatan unos alkohola ili drugi istodobno primijenjeni lijekovi povezani s rizikom od oštećenja jetre;
- O kontraindikaciji u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (tj. cirozom ili aktivnom bolešću jetre);
- O kontraindikaciji u bolesnika s vrijednostima transaminaza koje premašuju 3 x gornju granicu normale
- O kontraindikaciji u bolesnika koji istodobno primaju potentne inhibitore CYP1A2.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će usuglasiti format i sadržaj knjižice za bolesnika s nadležnim nacionalnim tijelom u zemlji članici.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora osigurati da svi liječnici, za koje se očekuje da propisuju ili upotrebljavaju Thymanax, dobiju knjižice za bolesnike koje će podijeliti bolesnicima kojima propisuju ovaj lijek.

<u>Knjižica za bolesnike mora sadržavati sljedeće ključne poruke:</u>

- informacije o riziku od jetrenih nuspojava i kliničkih znakova problema s jetrom
- smjernice o shemi praćenja jetre
- podsjetnik za datume kada je potrebno napraviti krvne pretrage

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjska kutija

1. NAZIV LIJEKA

Thymanax 25 mg filmom obložene tablete
agomelatin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži 25 mg agomelatina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
84 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek koji više nije odobren

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

[EU/1/08/499/002] 14 filmom obloženih tableta
[EU/1/08/499/003] 28 filmom obloženih tableta
[EU/1/08/499/005] 56 filmom obloženih tableta
[EU/1/08/499/006] 84 filmom obloženih tableta
[EU/1/08/499/007] 98 filmom obloženih tableta
[EU/1/08/499/008] 100 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Thymanax 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Thymanax 25 mg tablete
agomelatin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Les Laboratoites Servier

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Thymanax 25 mg filmom obložene tablete
agomelatin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Thymanax i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Thymanax
3. Kako uzimati Thymanax
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Thymanax
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Lijek koji više nije odobren

1. Što je Thymanax i za što se koristi

Thymanax sadrži djelatnu tvar agomelatin. Pripada skupini lijekova koji se nazivaju antidepresivi.
Propisan Vam je radi liječenja depresije.
Thymanax se primjenjuje u odraslih.

Depresija je kontinuirani poremećaj raspoloženja koji utječe na svakodnevan život. Simptomi depresije variraju od osobe do osobe, ali često uključuju duboku tugu, osjećaj bezvrijednosti, gubitak interesa za omiljene aktivnosti, poremećaje sna, osjećaj usporenosti, osjećaj tjeskobe, promjene tjelesne težine.
Očekivana korist lijeka Thymanax je smanjenje i postepeno nestajanje simptoma vezanih uz depresiju.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Thymanax

Nemojte uzimati Thymanax
- ako ste alergični na agomelatin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- **ako Vaša jetra ne radi pravilno (ako imate oštećenje jetre).**
- ako uzimate fluvoksamin (drugi lijek koji se koristi u liječenju depresije) ili ciprofloksacin (antibiotik).

Upozorenja i mjere opreza
Postoje neki razlozi zbog kojih Thymanax možda nije prikladan za Vas:
- Ako uzimate lijekove za koje se zna da utječe na jetru, posavjetujte se sa svojim liječnikom o tom lijeku.
- Ako ste pretili ili ako imate prekomjernu tjelesnu težinu, posavjetujte se sa svojim liječnikom.
- Ako bolujete od šećerne bolesti, posavjetujte se sa svojim liječnikom.
- Ako imate povišenu razinu jetrenih enzima prije liječenja, Vaš liječnik će odrediti da li je Thymanax prikladan lijek za Vas.
- Ako bolujete od bipolarnog poremećaja, ako ste već imali ili imate simptome manije (razdoblje izrazito velike razdražljivosti i emocija) obratite se svom liječniku prije nego počnete uzimati ovaj lijek ili prije nastavljanja uzimanja ovog lijeka (pogledajte „*Moguće nuspojave*“ u dijelu 4).

- Ako bolujete od demencije (poremećaj sposobnosti pamćenja), liječnik će napraviti individualnu procjenu je li za Vas sigurno da uzimate Thymanax.

Tijekom Vašeg liječenja lijekom Thymanax:

Što je potrebno učiniti kako biste izbjegli moguće ozbiljne tegobe s jetrom:
- Vaš liječnik morao je provjeriti da li Vaša jetra normalno radi **prije početka liječenja.** Kod nekih bolesnika tijekom liječenja lijekom Thymanax može se povećati razina jetrenih enzima u krvi. Stoga se moraju provoditi testovi praćenja funkcije jetre u sljedećim vremenskim intervalima:

	Prije početka liječenja ili povišenje doze	Nakon približno 3 tjedna	Nakon približno 6 tjedana	Nakon približno 12 tjedana	Nakon približno 24 tjedna
Krvne pretrage	✓	✓	✓	✓	✓

Na temelju procjene ovih testova Vaš liječnik će odlučiti da li ćete započeti ili nastaviti koristiti Thymanax (također pogledajte *„Kako uzimati Thymanax“* u dijelu 3).

Budite svjesni znakova i simptoma koji upućuju na to da Vaša jetra možda ne radi normalno
- **Ako primjetite** bilo koji od sljedećih znakova i simptoma jetrenih tegoba: **neobično tamjenje mokraće, svijetlo obojene stolice, žuta boja kože/očiju, bol u gornjem desnom dijelu trbuha, neobičan umor (osobito povezan s drugim simptomima navedenim gore), zatražite hitan savjet liječnika koji Vam može savjetovati da prestanete uzimati Thymanax.**

Učinak lijeka Thymanax nije ispitan kod bolesnika od 75 godina i starijih. Prema tome, Thymanax se ne smije primjenjivati kod tih bolesnika.

Misli o samoubojstvu i pogoršanje depresije
Ako ste depresivni, ponekad možete razmišljati o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Ove se misli mogu pojačati prilikom početka uzimanja antidepresiva, jer ovim lijekovima treba vremena da djeluju, obično dva tjedna, no ponekad i duže.

Imate veću vjerojatnost za nastanak ovih misli:
– ako ste prethodno razmišljali o samoozljeđivanju ili samoubojstvu.
– ako ste mlada odrasla odoba. Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da postoji povećan rizik od suicidalnog ponašanja kod mladih odraslih osoba (mlađih od 25 godina) koji boluju od psihičkih poremećaja, a liječe se antidepresivima.
Ako bilo kada razmišljate o samoozljeđivanju ili samoubojstvu, obratite se svom liječniku ili odmah odite u bolnicu.

Možda će Vam pomoći ako kažete rođaku ili bliskom prijatelju da ste depresivni te ih zamolite da pročitaju ovu uputu. Možete ih zamoliti da Vam kažu ako misle da Vam se depresija pogoršava ili ako su zabrinuti zbog promjena u Vašem ponašanju.

Djeca i adolescenti
Thymanax se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata (mlađih od 18 godina)

Drugi lijekovi i Thymanax
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ne smijete uzimati Thymanax zajedno s određenim lijekovima (vidjeti također dio 2, „*Nemojte uzimati Thymanax*“): fluvoksamin (drugi lijek koji se koristi u liječenju depresije), ciprofloksacin (antibiotik), jer oni mogu promijeniti očekivanu dozu agomelatina u Vašoj krvi.

Ljek koji više nije odobren

Obavezno obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koje od sljedećih lijekova: propranolol (beta-blokator koji se koristi u liječenju hipertenzije), enoksacin (antibiotik).

Obavezno obavijestite svog liječnika ukoliko pušite više od 15 cigareta na dan.

Thymanax s alkoholom
Za vrijeme uzimanja lijeka Thymanax treba izbjegavati konzumaciju alkohola.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Dojenje treba prekinuti ako uzimate Thymanax.

Upravljanje vozilima i strojevima
Možete osjetiti omaglicu i pospanost što može utjecati na vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Provjerite jesu li Vaše reakcije normalne prije upravljanja vozilom ili strojevima.

Thymanax sadrži laktozu
Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Thymanax sadrži natrij
Thymanax sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Thymanax

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza lijeka Thymanax je jedna tableta (25 mg) navečer prije spavanja. U nekim slučajevima će Vam liječnik propisati veću dozu (50 mg), tj. dvije tablete koje se uzimaju zajedno prije spavanja.

Način primjene
Thymanax se uzima kroz usta. Tabletu trebate progutati s malo vode. Thymanax se može uzimati sa ili bez hrane.

Trajanje liječenja
Thymanax počinje djelovati na simptome depresije kod većine depresivnih ljudi unutar dva tjedna od početka liječenja. Thymanax
Vaša depresija treba biti liječena dovoljno dugo, najkraće 6 mjeseci, kako bi se zajamčilo da ste bez simptoma.
Liječnik Vam može nastaviti davati Thymanax i kada se osjećate bolje kako bi se spriječio povratak depresije.

Ako imate probleme s bubrezima, liječnik će napraviti individualnu procjenu da li je za Vas sigurno uzimati Thymanax.

Praćenje funkcije jetre (vidjeti također dio 2):
Liječnik će Vas poslati da obavite laboratorijske pretrage kako bi provjerio da li Vaša jetra normalno radi prije početka liječenja, a zatim i redovito tijekom liječenja, obično nakon 3 tjedna, 6 tjedana, 12 tjedana i 24 tjedna.
Ako Vam liječnik poveća dozu na 50 mg, laboratorijske pretrage moraju se raditi na početku povećanja doze, a zatim i redovito tijekom liječenja, obično nakon 3 tjedna, 6 tjedana, 12 tjedana i 24 tjedna. Nakon toga će se pretrage raditi ako liječnik procjeni da je to potrebno.

Lijek koji više nije odobren

Ne smijete koristiti Thymanax ako Vaša jetra ne radi dobro.

Kako promijeniti liječenje s antidepresiva (SSRI/SNRI) na Thymanax?
Ako Vaš liječnik promijeni Vaš prethodni antidepresiv sa selektivnog inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) na Thymanax, on/ona će Vam dati savjet kako ćete prekinuti prethodno liječenje pri započinjanju liječenja Thymanaxom.
Tijekom nekoliko tjedana možete doživjeti simptome povezane s prestankom liječenja prethodnim lijekom, čak i onda kada se doza Vašeg prethodnog antidepresiva postupno smanjuje.
Simptomi povezani s prestankom liječenja uključuju: omaglicu, utrnulost, poremećaje spavanja, uznemirenost ili tjeskobu, glavobolju, mučninu, povraćanje i drhtanje. Ovi učinci su obično blagi do umjereni i spontano nestaju unutar nekoliko dana.
Ako se Thymanax počinje primjenjivati tijekom postupnog smanjenja doze prethodnog lijeka, moguće simptome povezane s prestankom liječenja se ne smije zamijeniti s nedostatkom ranog učinka Thymanaxa.
Posavjetujte se sa svojim liječnikom o tome koji je najbolji način za prekid Vašeg prethodnog antidepresiva pri započinjanju liječenja Thymanaxom.

Ako uzmete više Thymanaxa nego što ste trebali
Ako ste uzeli više lijeka Thymanax nego ste trebali, ili ako je npr. dijete nehotično uzelo lijek, odmah se obratite liječniku.
Iskustvo s predoziranjem lijekom Thymanax je ograničeno, no zabilježeni simptomi uključuju bol u gornjem dijelu trbuha, pospanost, umor, uznemirenost, tjeskobu, napetost, vrtoglavicu, cijanozu ili opću slabost.

Ako ste zaboravili uzeti Thymanax
Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Samo nastavite uzimati sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
Kalendar ispisan na blisteru koji sadrži tablete pomoći će Vam sjetiti se kada ste zadnji put uzeli Thymanax tabletu.

Ako prestanete uzimati Thymanax
Nemojte prestati uzimati ovaj lijek bez savjetovanja s Vašim liječnikom, čak i ako se osjećate bolje.
Thymanax
U slučaju dodatnih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Većina nuspojava je blaga ili umjerena. One se obično pojavljuju unutar prva dva tjedna liječenja i obično su prolazne.

Nuspojave uključuju:
- Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba): glavobolja
- Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba): omaglica, pospanost (somnolencija), poteškoće sa spavanjem (nesanica), mučnina, proljev, zatvor, bol u trbuhu, bol u leđima, umor, tjeskoba, abnormalni snovi, povećana razina jetrenih enzima u krvi, povraćanje, povećanje tjelesne težine.
- Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba): migrena, trnci i bockanje u prstima ruku i nožnim prstima (parestezija), zamagljen vid, sindrom nemirnih nogu (poremećaj koji je karakteriziran nekontroliranom potrebom za pomicanjem nogu), zvonjava u ušima, prekomjerno znojenje (hiperhidroza), ekcem, svrbež, urtikarija (koprivnjača), uznemirenost, razdražljivost, nemir, nasilno ponašanje, noćne more, manija/hipomanija (pogledajte također

Lijek koji više nije odobren

„*Upozorenja i mjere opreza*“ u dijelu 2), suicidalne misli ili suicidalno ponašanje, smetenost, smanjenje tjelesne težine, bol u mišićima.

– Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba): izbijanje ozbiljnih kožnih promjena (eritematozni osip), edem lica (oticanje) i angioedem (oticanje lica, usana, jezika i/ili grla što može imati za posljedicu otežano disanje ili gutanje), hepatitis, žuta boja kože ili bjeloočnica (žutica), zatajenje jetre*, halucinacije, nemogućnost ostajanja u mirnom položaju (zbog fizičke i mentalne uznemirenosti), nemogućnost potpunog pražnjenja mjehura.

*Prijavljeno je nekoliko slučajeva koji su završili transplantacijom jetre ili sa smrtnim ishodom.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Thymanax

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Thymanax sadrži
- Djelatna tvar je agomelatin. Svaka filmom obložena tableta sadrži 25 mg agomelatina.
- Drugi sastojci su:
    - laktoza hidrat, kukuruzni škrob, povidon (K30), natrijev škroboglikolat, vrste A, stearatna kiselina, magnezijev stereat, koloidni bezvodni silicijev dioksid, hipromeloza, glicerol, makrogol (6000), željezov oksid, žuti (E172) i titanijev dioksid (E171).
    - tinta za označavanje: šelak, propilenglikol i indigo carmine aluminium lake (E132).

Kako Thymanax izgleda i sadržaj pakiranja
Thymanax 25 mg filmom obložene tablete (tableta) su duguljaste, narančastožute s utisnutim logom tvrtke u plavoj boji na jednoj strani.
Thymanax 25 mg filmom obložene tablete dostupne su u kalendarskim blisterima. Pakiranje sadrži 14, 28, 56, 84 ili 98 tableta. Za bolničku primjenu dostupno je i pakiranje od 100 filmom obloženih tableta.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Servier (Ireland) Industries Ltd
Gorey Road, Arklow, Co. Wicklow
Irska

Proizvođač
Les Laboratoires Servier Industrie
905, route de Saran

Lijek koji više nije odobren

45520 Gidy
Francuska

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

Anpharm Przedsiebiorstwo Farmaceutyczne S.A.
03-236 Varšava
ul. Annopol 6B
Poljska

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

Eesti
Servier Laboratories OÜ
Tel:+ 372 664 5040

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

España
Laboratorios Servier S.L.
Tel: +34 91 748 96 30

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

Lietuva
UAB “SERVIER PHARMA”
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

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

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

Malta
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

Lijek koji više nije odobren

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
Servier Italia S.p.A.
Tel: +39 06 669081

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

Latvija
SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

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

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

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

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

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

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

Uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu

Lijek koji više nije odobren