

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lyxit 12,5 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține tianeptină sodică 12,5 mg  
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat filmat de culoare galben pal, rotund, biconvex, cu diametrul de 7 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1. Indicații terapeutice

Lyxit este indicat în tratamentul tulburărilor depresive..

#### 4.2. Doze și mod de administrare

Doza recomandată este de un comprimat de 12,5 mg de 3 ori pe zi (dimineața, prânzul și seara), înainte de mese.

**Trebuie evitată întreruperea bruscă a tratamentului. Doza trebuie redusă treptat pe o perioadă de 7 până la 14 zile pentru a reduce riscul de reacții de sevraj (vezi pct. 4.4).**

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

Eficacitatea și siguranța tianeptinei au fost stabilite la pacienții cu depresie la vârstnici. Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

La pacienții vârstnici cu greutate redusă (greutate corporală <55 kg), doza trebuie să fie după cum urmează, 2 comprimate pe zi (vezi pct. 5.2).

##### *Insuficiență renală*

Pentru subiecții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <19 ml/min), doza trebuie redusă la 2 comprimate pe zi (vezi pct. 5.2).

##### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu ciroză severă (Clasa C, Scorul Child Pugh), doza trebuie limitată la 2 comprimate pe zi (vezi pct. 5.2).

La pacienții cu alcoolism cronic, indiferent dacă nu prezintă ciroză sau au ciroză ușoară până la moderată, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Lyxit la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Prin urmare, utilizarea sa la copii și adolescenți nu este recomandată. (vezi pct. 4.4)

Utilizarea acestuia la copii și adolescenți cu vârsta sub 15 ani este contraindicată (vezi pct. 4.3).

#### Mod de administrare

Pentru administrare orală.

### **4.3. Contraindicații**

Utilizarea Lyxit este contraindicată în:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- copii și adolescenți cu vârsta sub 15 ani;

### **4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Sinucidere/gânduri suicidare sau agravare clinică

Depresia este asociată cu un risc crescut de gânduri suicidare, autovătămare și sinucidere. Acest risc persistă până când apare remisiunea completă. Deoarece este posibil ca ameliorarea clinică să nu apară în timpul primelor săptămâni de tratament sau mai mult, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape, până când se obține o astfel de îmbunătățire. Experiența clinică arată că riscul de sinucidere poate crește în stadiile incipiente ale recuperării.

Se știe că pacienții cu antecedente de tentative de sinucidere sau cei care prezintă un grad semnificativ de ideeație suicidară înainte de începerea tratamentului prezintă un risc mai mare de gânduri suicidare sau tentative de suicid și trebuie monitorizați îndeaproape în timpul tratamentului. O meta-analiză a studiilor clinice controlate placebo privind utilizarea medicamentelor antidepresive la pacienții adulți cu tulburări psihice a arătat un risc crescut de comportament suicidar în cazul utilizării de medicamente antidepresive, comparativ cu placebo, la pacienții cu vârsta sub 25 de ani.

Supravegherea atentă a pacienților și în special a celor cu risc crescut trebuie să însoțească terapia medicamentoasă, în special la începutul tratamentului și după modificarea dozei. Pacienții (și persoanele care au grijă de pacienți) trebuie atenționați cu privire la necesitatea de a monitoriza orice agravare clinică, comportament sau gânduri suicidare și modificări neobișnuite de comportament și să solicite imediat sfatul medicului, dacă apar aceste simptome.

#### *Consumul de alcool*

Ca și în cazul oricărui medicament psihotrop, utilizarea alcoolului trebuie evitată în timpul tratamentului cu Lyxit.

#### *Anestezie generală*

În cazul în care este necesară anestezia generală, medicul anestezist trebuie informat despre tratamentul cu tianeptină. Medicamentul trebuie întrerupt cu 24 până la 48 de ore înainte de intervenția chirurgicală programată.

#### *Intervenție chirurgicală*

În caz de urgență chirurgicală, trebuie implementată o monitorizare postoperatorie atentă.

#### **Abuz/dependență și sindrom de sevraj:**

Dacă există antecedente de dependență de droguri sau dependență de alcool, pacienții trebuie ținuti sub supraveghere foarte atentă, pentru a evita orice creștere a dozelor.

#### *Întreruperea tratamentului*

**După întreruperea tratamentului cu tianeptină, la unii pacienți au fost observate simptome de sevraj. Au fost observate următoarele evenimente: anxietate, dureri musculare, dureri abdominale, insomnie, dureri articulare. La începutul tratamentului, pacientul trebuie informat cu privire la riscul de sindrom de sevraj la întreruperea tratamentului.**

Dacă tratamentul trebuie întrerupt, doza trebuie redusă treptat, pe o perioadă de 7 până la 14 zile pentru a reduce riscul de reacții de sevraj (vezi pct. 4.2).

#### *Istoric de dependență de droguri sau alcool*

Pacienții cu antecedente de dependență de droguri sau alcool trebuie ținuti sub supraveghere strictă pentru a evita creșterea dozei.

Doza recomandată nu trebuie depășită.

Utilizarea concomitentă a tianeptinei cu inhibitori MAO nu este recomandată: tratamentul cu tianeptină poate fi inițiat după 14 zile după terminarea terapiei MAO.

Tianeptina trebuie întreruptă cu 24 de ore înainte de utilizarea inhibitorului MAO.

#### *Hiponatremie*

Hiponatremia, determinată probabil de sindromul de secreție inadecvată a hormonului anti-diuretic (SIADH), a fost raportată la utilizarea tianeptinei. Majoritatea cazurilor au fost raportate la vârstnici, în special atunci când au fost asociate cu antecedente recente de dezechilibru hidric sau afecțiuni care predispun la dezechilibru hidric. Se recomandă prudență la pacienții cu risc crescut de hiponatremie, cum sunt pacienții vârstnici, cu ciroză sau deshidratați sau la cei tratați cu diuretice.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea tianeptinei la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Prin urmare, utilizarea sa nu este recomandată pentru tratamentul depresiei la grupa respectivă de vârstă. Simptomele suicidare (tentative de sinucidere și gânduri suicidare) și ostilitate (predominant agresivitate, comportament de opoziție și furie) au fost observate mai frecvent în studiile clinice la copii și adolescenți tratați cu antidepressive, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză zilnică, adică practic „nu conține sodiu”.

#### **4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

##### *Administrări concomitente nerecomandate*

Administrarea concomitentă de tianeptină cu inhibitori ireversibili ai MAO (iproniazidă) nu trebuie utilizată din cauza riscului de colaps cardiovascular, hipertensiune arterială paroxistică, hipertermie, convulsii sau deces.

#### **4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### *Sarcina*

Într-un studiu peri- și postnatal efectuat la șobolani s-a observat o creștere a ratei avorturilor și a pierderii puilor la naștere după o doză maternotoxică (vezi pct. 5.3). Nu există date disponibile sau există doar date limitate (mai puțin de 300 de sarcini duse la termen) privind utilizarea tianeptinei la femeile gravide.

Din acest motiv, trebuie evitată utilizarea tianeptinei în orice trimestru de sarcină.

Menținerea echilibrului psihic matern în timpul sarcinii este de preferat. Dacă tratamentul medical este considerat necesar pentru a-l asigura, tratamentul trebuie inițiat sau continuat cu doza necesară pe toată durata sarcinii, dacă este posibil ca monoterapie. Profilul farmacologic al substanței active trebuie luat în considerare în timpul monitorizării nou-născutului.

### *Alăptarea*

La șobolani, la doze maternotoxice a fost observată o disfuncție a secreției lactate (vezi pct. 5.3). Antidepresivele triciclice sunt excretate în laptele uman și, prin urmare, alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului.

### *Fertilitate*

La șobolani, un studiu a arătat o scădere a performanței reproductive (creștere a pierderilor preimplantare), la doza maternotoxică (vezi secțiunea 5.3). Impactul clinic nu este cunoscut.

## **4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Unii pacienți pot prezenta abilități psihomotorii afectate. Șoferii și operatorii de utilaje trebuie informați cu privire la posibilitatea apariției somnolenței.

## **4.8. Reacții adverse**

### *Rezumatul profilului de siguranță:*

Reacțiile adverse raportate în timpul studiilor clinice cu tianeptină au fost de severitate ușoară. Acestea au inclus în principal greață, constipație, dureri abdominale, somnolență, cefalee, xerostomie și vertij.

### *Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse:*

Următoarele reacții adverse au fost observate pe parcursul tratamentului cu tianeptină. Ele sunt clasificate în funcție de frecvență.

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ); foarte rare ( $\leq 1/10\ 000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Termen preferat</b>
Tulburări metabolice și de nutriție	<i>Frecvente</i>	Anorexie
	<i>Cu frecvență necunoscută*</i>	Hiponatriemie
Tulburări psihice	<i>Frecvente</i>	Coșmaruri
	<i>Rare</i>	Abuz și dependență, în special la pacienții cu vârsta sub 50 ani cu antecedente de dependență de medicamente sau alcool

	<i>Cu frecvență necunoscută*</i>	În timpul tratamentului cu tianeptină sau imediat după întreruperea acestuia au fost raportate cazuri de idei suicidare sau comportament suicidar (vezi pct. 4.4)
		Stare confuzională, halucinații
Tulburări ale sistemului nervos	<i>Frecvente</i>	Insomnie
		Somnolență
		Amețeli
		Cefalee
		Lipotimie
	<i>Cu frecvență necunoscută*</i>	Tremor
		Tulburări extrapiramidale
		Diskinezie
Tulburări cardiace	<i>Frecvente</i>	Tahicardie
		Extrasistole
		Dureri precordiale
Tulburări vasculare	<i>Frecvente</i>	Bufeuri
Tulburări respiratorii	<i>Frecvente</i>	Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	<i>Frecvente</i>	Gastralgii
		Dureri abdominale
		Xerostomie

		Greață
		Vărsături
		Constipație
		Flatulență
Afecțiuni cutanate	<i>Mai puțin frecvente</i>	Erupecii maculopapulare sau eritematoase
		Prurit
		Urticarie
	<i>Cu frecvență necunoscută*</i>	Acnee
		Dermatită buloasă, în cazuri excepționale
Tulburări musculo-scheletice	<i>Frecvente</i>	Mialgie
		Dureri lombare
Tulburări generale	<i>Frecvente</i>	Astenie
		Constricție la nivelul gâtului
Tulburări hepatobiliare	<i>Cu frecvență necunoscută*</i>	Valori serice crescute ale enzimelor hepatice
		Hepatită care, în cazuri excepționale, poate fi severă

\*Experiența după punerea pe piață

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

E-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## 4.9. Supradozaj

### Simptome

Experiența în caz de supradozaj cu tianeptină (cantitatea maximă ingerată a unui singur medicament a fost de 2250 mg) a indicat următoarele semne și simptome de intoxicație: stare confuzională, convulsii, somnolență, xerostomie și insuficiență respiratorie, în principal în cazurile în care tianeptina a fost utilizată împreună cu alcool.

### Abordarea terapeutică

În toate cazurile de supradozaj, tratamentul trebuie întrerupt imediat și trebuie monitorizată atent pacientul.

- Lavajul gastric poate fi efectuat dacă medicamentul a fost luat cu cel mult două ore înainte de spitalizare. Se poate administra cărbune activat.
- Funcția cardiacă, funcția respiratorie, funcția renală și parametrii metabolici trebuie monitorizați.

În cazul oricăror simptome clinice, trebuie implementat un tratament simptomatic, în special suport respirator și corectarea funcției renale și a tulburărilor metabolice.

Nu există un antidot specific pentru tianeptină.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antidepresive, codul ATC: N06AX14.

### Mecanism de acțiune

Tianeptina este un antidepresiv.

Studiile la animale au arătat următoarele proprietăți ale tianeptinei:

- stimularea activității electrice a celulelor piramidale din hipocamp și accelerarea refacerii acestora după inhibarea funcțională;
- creșterea recaptării serotoninei de către neuronii de la nivelul cortexului și hipocampului.
- *In vitro*, tianeptina nu are afinitate pentru receptorii monoaminergici și nu inhibă absorbția serotoninei (5-HT), noradrenalinei (NA) sau dopaminei (DA). Tianeptina poate fi utilizată cu neurotransmițătorii modulatori ai neurotransmisiei sinaptice glutamatergice .

Contribuția exactă a fiecăreia dintre aceste activități la efectul antidepresiv nu este cunoscută.

### Eficacitate și siguranță clinică

Au fost efectuate patru studii dublu-orb, controlate cu placebo, pentru a evalua eficacitatea pe termen scurt a dozei mari de tianeptină la adulți cu tulburări depresive: unul cu doze fixe (37,5 mg, 75 mg), două studii cu posibilitate de creștere sau scădere a dozei (doza inițială de 37,5 mg, urmată de administrarea de doze de 25 mg, 37,5 mg sau 50 mg) și un studiu la pacienți vârstnici (311 pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste; aproximativ 100 de pacienți în tratament terapeutic, inclusiv aproximativ 20 de pacienți cu vârsta peste 75 de ani în fiecare grup) cu posibilă creștere a dozei, în funcție de ameliorarea clinică, după 2 săptămâni de tratament (doza inițială de 25 mg, urmată de administrarea de doze de 25 mg sau 50 mg). În studiile efectuate la adulți, criteriul final principal de evaluare a fost o modificare a scorurilor MADRS totale în ceea ce privește valorile de ieșire, atât în ceea ce privește studiile cu doze fixe, cât și cu doze variabile.

La sfârșitul tratamentului (6 săptămâni), eficacitatea tianeptinei a fost semnificativă în ambele studii cu doze flexibile, dar nu și în studiul cu doză fixă. Într-un test, imipramina, utilizată ca substanță activă de control, a demonstrat sensibilitatea testului.

Un studiu efectuat la vârstnici (cu posibilă creștere a dozei) a arătat după 8 săptămâni de tratament o eficacitate semnificativă a tianeptinei, în ceea ce privește cu criteriul final principal de evaluare (modificarea scorului total HAMD, în raport cu valorile de ieșire). Utilizarea escitalopramului ca substanță activă de control în acest studiu a demonstrat sensibilitatea testului.

Menținerea eficacității antidepresivelor a fost evaluată într-un studiu de prevenire a recidivelor și recurențelor. Pacienții care au prezentat răspuns după 6 săptămâni de tratament acut cu tianeptină, în faza deschisă a studiilor, la doze zilnice flexibile de la 2 până la 4 comprimate (25 mg până la 50 mg/zi), au fost randomizați conform deciziei investigatorului fie în grupul cu administrare de tianeptină, fie în grupul cu administrare placebo timp de încă 16,5 luni. Tianeptina a demonstrat o superioritate semnificativă statistic, în comparație cu placebo ( $p < 0,001$ ), în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare, prevenirea recurenței sau recidivei depresiei, măsurată prin timpul până la recurență sau recidivă. Incidența recidivelor pe parcursul celor 6 luni de urmărire dublu-orb a fost de 6% pentru tianeptină și, respectiv, de 22% pentru placebo. Incidența recidivei sau recurenței pe parcursul celor 18 luni de urmărire dublu-orb a fost de 16%, respectiv 36%

## **5.2. Proprietăți farmacocinetice**

### *Absorbție*

Absorbția la nivelul tractului digestiv este rapidă și completă, iar influența alimentelor este nesemnificativă.

### *Distribuție*

Distribuția este rapidă, datorită gradului crescut de legare la proteinele plasmatică (aproximativ 94%), în principal de albumină.

### *Metabolizare*

Lyxit este metabolizat în proporție mare la nivel hepatic, în principal prin  $\beta$ -oxidare și nu este metabolizat de enzimele citocromului P450. Principalul său metabolit, acidul pentanoic (MC5), este activ și mai puțin puternic decât tianeptina.

### *Eliminare*

Eliminarea tianeptinei se caracterizează printr-un timp de înjumătățire plasmatică redus, de 3 ore. Metaboliții sunt excretați în urină.

### *Pacienți vârstnici, foarte în vârstă și cu greutate redusă*

La pacienții vârstnici, concentrațiile plasmatică ale tianeptinei au fost crescute cu 30%, iar cele ale MC5 au fost aproximativ duble după administrare unică sau repetată, comparativ cu cele ale pacienților mai tineri (vezi pct. 4.2).

La pacienții foarte vârstnici ( $87 \pm 5$  ani) sau cu greutate redusă ( $45 \pm 9$  kg), s-a observat o creștere semnificativă a  $C_{max}$  și a expunerii (aria de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp ASC) la tianeptină și MC5 după administrare unică (vezi pct. 4.2).

### *Insuficiență hepatică*

Expunerile la tianeptină și MC5 după administrarea unei doze de 12,5 mg sunt crescute, în comparație cu cele ale pacienților adulți cu depresie (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu ciroză mai ușoară, cum sunt cei cu alcoolism cronic, efectele asupra parametrilor farmacocinetici sunt neglijabile (vezi pct. 4.2).

### *Insuficiență renală*

Farmacocinetica tianeptinei rămâne neschimbată, dar expunerea la MC5 este aproximativ dublă, după administrare unică și repetată (vezi pct. 4.2).

## **5.3. Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice rezultate din studiile farmacologice convenționale privind genotoxicitatea și potențialul carcinogen nu evidențiază niciun risc special pentru om.

Într-un studiu de fertilitate convențional, s-a observat o incidență crescută a pierderii embrionare, înainte de implantare, după administrarea unei doze toxice la femele de 45 mg/kg/zi (aproximativ de 12 ori doza administrată la om, exprimată în funcție de suprafața corporală). Tianeptina nu a fost teratogenă la șobolani sau iepuri.

Într-un studiu peri- și postnatal efectuat la șobolani, s-a observat o tulburare a secreției de lapte și creșterea avorturilor și a pierderii puilor la naștere după o doză toxică pentru femele de 45 mg/kg/zi (de aproximativ 12 ori mai mare decât administrată la om, exprimată în funcție de suprafața corporală).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1. Lista excipienților**

#### *Nucleu:*

Manitol (E421)



Amidon de porumb  
Hidroxiopropilceluloză (E463)  
Stearat de magneziu

*Film:*

Hipromeloză (E464)  
Celuloză microcristalină (E460)  
Acid stearic (E570)  
Copolimer acid metacrilic  
Talc (E553b)  
Dioxid de titan (E171)  
Trietil citrat (E1505)  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Hidrogenocarbonat de sodiu (E500ii)  
Oxid galben de fer (E172)  
Laurilsulfat de sodiu

## **6.2. Incompatibilități**

Nu este cazul

## **6.3. Perioada de valabilitate**

3 ani

## **6.4. Precauții speciale pentru păstrare**

Pentru blistere din PVC-PVdC/Al:  
A nu se păstra la temperaturi peste 25°C

Pentru blisterele din Al/Al:  
Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5. Natura și conținutul ambalajului**

Cutii cu blistere din PVC-PVdC/Al sau blistere din Al/Al

Mărimi de ambalaj:  
Cutii cu 15, 20, 28, 30, 60, 90, 100 sau 300 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

S.C. Arena Group S.A.  
Str. Ștefan Mihăileanu nr. 31, sector 2, București,  
România

**8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14742/2022/01-14

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Autorizare - Mai 2011

Reînnoirea autorizației – Octombrie 2022

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2022