

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Lyxit 12,5 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 12,5 mg sodnej soli tianeptínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Svetložlté, okrúhle, obojstranne vypuklé filmom obalené tablety s priemerom 7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Lyxit je indikovaný na liečbu depresívnych porúch.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je jedna 12,5 mg tableta 3-krát denne (ráno, na obed a večer) pred jedlom.

Vyhňte sa náhlemu prerušeniu liečby. Dávkovanie sa má znižovať postupne počas 7 až 14 dní na zníženie rizika reakcií z prerušenia liečby (pozri časť 4.4).

Osobitné skupiny

Starší

Účinnosť a bezpečnosť tianeptínu boli stanovené u pacientov s depresiou u starších osôb nad 65 rokov. V závislosti od veku nie je potrebná úprava dávky.

U starších, oslabených pacientov (telesná hmotnosť < 55 kg) má byť dávka 2 tablety denne (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 19 ml/min) sa má dávka znížiť na 2 tablety denne (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ťažkou cirhózou (štádium C, škála Child-Pugh) obmedzte dávkovanie na 2 tablety denne (pozri časť 5.2).

U chronických alkoholikov či už s miernou alebo stredne závažnou cirhózou, alebo bez cirhózy, úprava dávkovania nie je potrebná (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Lyxitu u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Preto sa používanie v pediatrickej populácii neodporúča (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Užívanie Lyxitu je kontraindikované:

- pri precitlivenosti na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Samovražedné pokusy/samovražedné myšlienky alebo zhoršenie klinického stavu

Depresia súvisí so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, sebapoškodením a samovraždou. Toto riziko pretrváva až do nástupu úplnej remisie. Nakoľko sa klinické zlepšenie nemusí ukázať počas prvých alebo ďalších týždňov liečby, pacienti musia byť starostlivo monitorovaní, až kým nenastane zlepšenie. Vo všeobecnosti klinické skúsenosti ukazujú, že riziko samovraždy sa môže zvýšiť na začiatku liečby.

Pacienti s anamnézou samovražedného správania alebo s významnými prejavmi samovražedných tendencií pred začatím liečby, majú väčšie riziko samovražedných myšlienok alebo samovražedných pokusov, a musia byť starostlivo sledovaní počas liečby. Meta-analýza placebom kontrolovaných klinických štúdií antidepresívnych liekov u dospelých pacientov s psychickými poruchami ukázala (v porovnaní s placebom) na zvýšené riziko samovražedného chovania u pacientov mladších ako 25 rokov užívajúcich antidepresíva.

Starostlivé sledovanie pacientov a najmä tých vysoko rizikových musí byť súčasťou liečby a to najmä v rannom štádiu liečby a po zmene dávkovania. Pacienti (a ich opatrovníci) majú byť upozornení na potrebu sledovania výskytu klinického zhoršenia, samovražedného správania alebo samovražedných myšlienok a nezvyčajných zmien v správaní a na potrebu vyhľadať lekársku pomoc ihneď, ako sa tieto príznaky objavia.

Užívanie alkoholu

Tak ako v prípade ostatných psychotropných liekov, aj počas liečby Lyxitom je potrebné sa vyhnúť požívaniu alkoholu.

Celková anestézia

V prípade potreby celkovej anestézy musí byť anestéziológ informovaný o užívaní tianeptínu. Liečba sa má ukončiť 24 až 48 hodín pred plánovanou procedúrou.

Chirurgický zákrok

V prípade urgentného chirurgického zákroku sa musí zaviesť pooperačné sledovanie pacienta.

Zneužívanie/závislosť a abstinenčný syndróm:

U pacientov s anamnézou drogovej alebo alkoholovej závislosti je potrebná zvýšená pozornosť, aby sa zabránilo akémukoľvek zvyšovaniu dávkovania.

Ukončenie liečby

Po ukončení liečby tianeptínom sa u niektorých pacientov pozorovali príznaky z vysadenia liečby. Pozorovali sa nasledovné príznaky: úzkosť, bolesť svalov, bolesť brucha, nespavosť, bolesť kĺbov. Na začiatku liečby je potrebné pacienta informovať o riziku vzniku príznakov

z vysadenia liečby po ukončení liečby.

Ak má dôjsť k ukončeniu liečby, dávkovanie sa má znižovať postupne počas 7 až 14 dní, aby sa zabránilo vzniku reakcií z vysadenia liečby (**pozri časť 4.2**).

Odporúčaná dávka sa nemá prekročiť.

Súbežné užívanie tianeptínu s inhibítormi MAO sa neodporúča: liečba tianeptínom sa môže začať o 14 dní po ukončení liečby inhibítormi MAO.

Tianeptín je potrebné vysadiť 24 hodín pred užitím inhibítorov MAO.

Hyponatriémia

Pri užívaní tianeptínu bola hlásená hyponatriémia, pravdepodobne v dôsledku syndrómu neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (inappropriate anti-diuretic hormone secretion, SIADH). Väčšina prípadov bola hlásená u starších pacientov, najmä ak títo pacienti mali SIADH v nedávnej anamnéze alebo majú predispozíciu na zmenu v rovnováhe tekutín v tele. Opatrnosť je potrebná u pacientov so zvýšeným rizikom hyponatriémie, ako sú starší pacienti, pacienti s cirhózou, dehydratovaní pacienti alebo pacienti liečení diuretikami.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť tianeptínu sa u pacientov vo veku do 18 rokov nestanovila. Z tohto dôvodu sa používanie v tejto vekovej skupine na liečbu depresie neodporúča. Samovražedné správanie (samovražedné pokusy a myšlienky) a hostilita (predovšetkým agresivita, opozičné správanie a hnev) sa v klinických štúdiách pozorovali častejšie u detí a dospievajúcich liečených antidepresívami oproti skupine s placebom.

Sodík:

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dennej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neodporúčané kombinácie

Tianeptín sa nemá používať súbežne s ireverzibilnými inhibítormi MAO (iproniazid) pre riziko obehového kolapsu, paroxysmálnej hypertenzie, hypertermie, kŕčov alebo úmrtia. Z dôvodu závažných a niekedy smrteľných interakcií počas alebo krátko po súbežnom podaní IMAO alebo iného antidepresíva majú medzi liečbou IMAO a liečbou tianeptínom uplynúť 2 týždne. Pri prechode z tianeptínu na IMAO je postačujúci 24-hodinový interval (pozri časť 4.3).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

V peri- a postnatálnej štúdií na potkanoch boli pri dávkach toxických pre matku pozorované zvýšené postimplantačné a postnatálne straty (pozri časť 5.3).

Neexistujú žiadne alebo len obmedzené údaje (menej ako 300 výsledkov z tehotenstva) o užívaní tianeptínu tehotnými ženami.

Vzhľadom na tieto údaje je vhodnejšie neužívať tianeptín počas tehotenstva bez ohľadu na štádium gravidity.

Počas tehotenstva je dôležité udržiavať psychiku budúcej matky v rovnováhe. Ak je na zabezpečenie tejto rovnováhy potrebná liečba, liečbu treba začať alebo v nej pokračovať v požadovanej dávke počas tehotenstva a ak je to možné tak len v monoterapii. Pri sledovaní novorodenca je potrebné zobrať do úvahy farmakologický profil liečiva.

Dojčenie

Pri dávkach toxických pre matku sa u potkanov pozorovala porucha tvorby mlieka (pozri časť 5.3). Tricyklické antidepresíva sa vylučujú do materského mlieka, a preto sa dojčenie počas liečby neodporúča.

Fertilita

Štúdie na potkanoch preukázali zníženú výkonnosť reprodukcie (nárast pre-implantačných strát) pri dávke toxickkej pre matku (pozri časť 5.3). Klinický dosah nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U niektorých pacientov môže dôjsť k zníženiu pozornosti. Vodičov a osoby obsluhujúce stroje je potrebné upozorniť na možné riziko ospalivosti.

4.8 Nežiaduce účinky*Zhrnutie bezpečnostného profilu:*

Z klinických štúdií boli hlásené mierne a závažné nežiaduce reakcie. Zahŕňajú najmä nauzeu, zápchu, abdominálnu bolesť, ospalosť, bolesť hlavy, sucho v ústach a závrat.

Zhrnutie nežiaducich účinkov v tabuľke:

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené počas klinických štúdií a/alebo po uvedení lieku na trh klasifikované podľa nasledovnej frekvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$); **časté** ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); **menej časté** ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); **zriedkavé** ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); **veľmi zriedkavé** ($< 1/10\,000$); **neznáme** (z dostupných údajov):

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Vedľajší účinok
Poruchy metabolizmu a výživy	<i>Časté</i>	Anorexia
	<i>Neznáme*</i>	Hyponatriémia
Psychické poruchy	<i>Časté</i>	Nočné mory
	<i>Menej časté</i>	Zneužívanie lieku a závislosť, najmä u jedincov vo veku < 50 rokov s históriou závislosti na drogách alebo alkohole
	<i>Neznáme*</i>	Počas liečby tianeptínom alebo krátko po ukončení užívania boli hlásené prípady samovražedných myšlienok alebo správania sa (pozri časť 4.4) Zmätenosť Halucinácie
Poruchy nervového systému	<i>Časté</i>	Insomnia
		Somnolencia
		Závrat
		Bolesť hlavy
		Synkopa
	Tremor	
<i>Neznáme*</i>	Extrapyramidálne poruchy Dyskinézia	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<i>Časté</i>	Tachykardia
		Extrasystoly
		Bolesť na hrudníku
Poruchy ciev	<i>Časté</i>	Návaly tepla
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<i>Časté</i>	Dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho	<i>Časté</i>	Bolesť žalúdka

traktu		Bolesť brucha
		Sucho v ústach
		Nausea
		Vracanie
		Zápcha
		Nafukovanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<i>Menej časté</i>	Makulopapulárna alebo erytromatózna vyrážka
		Pruritus
		Urtikária
	<i>Neznáme*</i>	Akné
		Bulózna dermatitída, vo výnimočných prípadoch
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<i>Časté</i>	Myalgia
		Bolesť spodnej časti chrbta
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<i>Časté</i>	Asténia
		Pocit hrče v hrdle
Poruchy pečene a žlčových ciest	<i>Neznáme*</i>	Zvýšená hladina pečeňových enzýmov
		Hepatitída (vo výnimočných prípadoch) môže byť závažná

*údaje získané po uvedení lieku na trh

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Príznaky pozorované po predávkovaní tianeptínom (maximálne množstvo bolo 2 250 mg v jednorazovej dávke) zahŕňali symptómy ako zmätenosť, kŕče, ospalosť, sucho v ústach a respiračné poruchy, najmä ak sa tianeptín užil spolu s alkoholom.

Liečba

Vo všetkých prípadoch predávkovania sa musí liečba okamžite ukončiť a pacienta je potrebné starostlivo monitorovať.

- Ak k požitíu došlo pred menej ako 2 hodinami od hospitalizácie, môže sa vykonať výplach žalúdka. Ak sa liek užil viac ako pred 2 hodinami, výplach žalúdka nie je účinný, ale môže sa podať aktívne uhlie.
 - Odporúča sa monitorovanie srdcových, respiračných, metabolických a renálnych funkcií.
- Ak sa objavili klinické príznaky predávkovania, treba použiť symptomatické podporné opatrenia, najmä podporu dýchania, úpravu renálnych a metabolických funkcií.

Pre tianeptín neexistuje špecifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné antidepresíva, ATC kód: N06AX14

Mechanizmus účinku

Tianeptín je antidepresívum.

V štúdiách na zvieratách sa pozorovali nasledujúce vlastnosti tianeptínu:

- zosilnenie spontánnej aktivity pyramídových buniek hipokampu a zosilnenie jeho aktivity po potlačení jeho funkcie;
- zosilnenie spätného vychytávania sérotonínu v kôre a neurónoch hipokampu;
- tianeptín nemá žiadnu *in vitro* afinitu k monoaminergickým receptorom a neinhibuje vychytávanie 5-HT (sérotonín), NA (noradrenalín) a DA (dopamín). Tianeptín môže modulovať synaptickú glutamátergickú neurotransmisiu.

Presný príspevok každého účinku k antidepresívnej aktivite je neznámy.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Vykonal sa štyri dvojito zaslepené placebo kontrolované skúšania k zhodnoteniu krátkodobej účinnosti tianeptínu pri veľkých depresívnych poruchách u dospelých, jedna s fixnými dávkami (37,5 mg, 75 mg) a dve s možnou titráciou dávky nahor alebo nadol (iniciálna dávka 37,5 mg, potom 25, 37,5 alebo 50 mg) a jedna u starších pacientov (311 pacientov vo veku 65 a viac rokov; približne 100 pacientov v liečebnom ramene, vrátane približne 20 pacientov vo veku viac ako 75 rokov v každom ramene) s prípadným nárastom dávky v závislosti od zlepšenia stavu pacienta po dvoch týždňoch liečby (25 mg, potom 25 mg alebo 50 mg). V štúdiách na dospelých bol primárny cieľový ukazovateľ zmena v celkovom MADRS skóre oproti vstupným hodnotám v oboch štúdiách pre fixnú a flexibilnú dávku.

Na konci liečby (6 týždňov) sa preukázala významná účinnosť tianeptínu v dvoch skúšaniach s flexibilnou dávkou, ale nie v štúdiu s fixnou dávkou. V jednej štúdiu sa použila aktívna kontrola imipramínom, ktorá ukázala citlivosť skúšania.

V štúdiu u starších pacientov (štúdia s prípadným nárastom dávky), bola po 8 týždňoch liečby dokázaná značná účinnosť tianeptínu na základe primárneho cieľového ukazovateľa (celková zmena skóre HAMD oproti vstupným hodnotám). Aktívna kontrola, escitalopram, použitá v tejto štúdiu preukázala citlivosť testu.

Zachovanie antidepresívnej účinnosti sa hodnotilo v skúšaní prevencie relapsu a rekurencie. Pacienti odpovedajúci na 6-týždňovú akútnu otvorenú liečbu tianeptínom vo flexibilnej dennej dávke od dvoch do štyroch tabliet (od 25 do 50 mg/deň) podľa úsudku skúšajúcich, boli randomizovaní buď na tianeptín, alebo na placebo po dobu ďalších 16,5 mesiacov. Tianeptín preukázal štatisticky významnú superioritu v porovnaní s placebo ($p < 0,001$) na primárny parameter účinnosti v prevencii relapsu alebo rekurencie depresie, hodnotený na základe doby do relapsu alebo rekurencie. Výskyt relapsu počas 6-mesačného dvojito zaslepeného nasledujúceho sledovania bol 6 % u tianeptínu a 22 % u placeba. Výskyt relapsu alebo rekurencie počas 18 mesiacov dvojito zaslepeného nasledujúceho sledovania bol 16 % u tianeptínu a 36 % u placeba.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Gastrointestinálna absorpcia je rýchla a kompletná so zanedbateľným vplyvom potravy.

Distribúcia

Distribúcia tianeptínu v organizme je rýchla a spojená s vysokou afinitou na bielkoviny (približne 94 %), primárne na albumín.

Biotransformácia

Lyxit sa extenzívne metabolizuje v pečeni β -oxidáciou a nemetabolizuje sa enzýmami cytochrómu P 450. Jeho hlavný metabolit, kyselina valérová (MC5) je aktívna a menej účinná ako tianeptín.

Eliminácia

Eliminácia tianeptínu je charakterizovaná krátkym biologickým polčasom 3 hodiny. Metabolity sa vylučujú močom.

Starší, veľmi starí a oslabení pacienti

U starších pacientov sa plazmatická koncentrácia tianeptínu zvýšila o 30 % a koncentrácia MC5 bola približne zdvojnásobená po jednorazovom a opakovanom podaní v porovnaní s mladšími pacientami (pozri časť 4.2).

U veľmi starých pacientov (87 ± 5 rokov) a u oslabených pacientov (45 ± 9 kg) sa pozorovalo výrazné zvýšenie C_{max} a plochy AUC tianeptínu a kyseliny valérovej po jednorazovom podaní (pozri časť 4.2).

Pacienti so závažnou cirhózou pečene (štádium C, škála Child-Pugh)

Hodnoty AUC u tianeptínu a MC5 po podanej dávke 12,5 mg sú zvýšené v porovnaní s dospelými depresívnymi pacientami (pozri časť 4.2).

Vplyv miernej cirhózy, rovnako ako chronického alkoholizmu na farmakokinetické parametre je zanedbateľný (pozri časť 4.2).

Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek ($CL_{CR} < 19$ ml/min)

Farmakokinetika tianeptínu je nezmenená, ale AUC MC5 je približne zdvojnásobená po jednotlivých dávkach a opakovaných podávaniach (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V konvenčnej štúdií fertility bol pozorovaný nárast preimplantačných strát v dávke toxickej pre matku 45 mg/kg/deň (približne 12-násobná dávka pre človeka na základe BSA (surface area of the body) – plocha povrchu tela). Tianeptín nebol teratogénny ani u potkanov ani u zajacov.

V peri- a postnatálnej štúdií bola u potkanov pozorovaná porucha tvorby mlieka, zvýšenie postimplantačných a postnatálnych strát v dávke toxickej pre matku 45 mg/kg/deň (približne 12-násobná dávka pre človeka na základe BSA).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

manitol (E421)
kukuričný škrob
hydroxypropylcelulóza (E463)
stearát horečnatý

Obal tablety:

hypromelóza (E464)
celulóza, mikrokryštalická (E460)
kyselina stearová (E570)
kyselina metakrylová, kopolymér
mastenec (E553b)
oxid titaničitý (E171)
trietyl-citrát (E1505)

oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
hydrogenuhličitan sodný (E500ii)
žltý oxid železitý (E172)
laurylsíran sodný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

PVC/PVdC/Alu blistre:
Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C.

Alu/Alu blistre:
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister PVC/PVdC/Alu alebo Blister Alu/Alu v papierovej škatuľke.

Veľkosť balenia:
15, 20, 28, 30, 60, 90, 100 alebo 300 filmom obalených tabliet.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

30/0477/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. augusta 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. apríla 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Schválený text k rozhodnutí o změně, ev. č.: 2021/02473-ZME

08/2022