



## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nobixal 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

Comprimate filmate de formă ovală, de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de 9 mm, netede pe ambele fețe.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tianeptina-Nobixal este indicat pentru tratamentul depresiei de intensitate ușoară, moderată sau severă.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Doza recomandată este de un comprimat (12,5 mg) de trei ori pe zi (unul dimineața, unul la prânz și unul seara), administrat înaintea sau în timpul meselor principale.

#### *Vârstnici:*

Doza trebuie redusă la două comprimate pe zi pentru pacienții cu vârsta peste 70 ani.

#### *Populație pediatrică:*

Tianeptina nu este recomandată pentru utilizare la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu s-au evaluat siguranța și eficacitatea acesteia.

#### *Administrarea în cazul afecțiunilor renale și hepatice:*

Doza trebuie redusă la două comprimate pe zi pentru pacienții cu insuficiență renală. Nu există motive pentru ajustarea dozei la pacienții cu alcoolism cronic, indiferent de prezența cirozei hepatice.

Dacă tratamentul cu tianeptină trebuie finalizat sau întrerupt, doza trebuie scăzută treptat în decurs de 7 – 14 zile.

#### 4.3 Contraindicații

-Administrarea concomitent cu inhibitori de monoaminoxidază (IMAO).

Ar trebui să existe un interval de două săptămâni între sfârșitul tratamentului cu IMAO și începutul tratamentului cu tianeptină, și este nevoie de cel puțin 24 de ore interval în condițiile în care tianeptina este înlocuită cu IMAO.

-Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.



#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

##### Suicid, gânduri suicidare sau agravarea stării clinice

Depresia este asociată cu un risc crescut de gânduri suicidare, autovătămare și suicid (comportament suicidal).

Riscul se menține până la remiterea semnificativă a simptomelor. Deoarece nu este posibil să se monitorizeze ameliorarea decât după câteva săptămâni de tratament, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape până la apariția ameliorării. Experiența clinică a demonstrat că riscul de suicid poate crește în timpul fazei foarte timpurii de remisie.

Pacienții cu comportamente suicidare în antecedente sau care și-au exprimat gânduri suicidare semnificative înainte de începerea tratamentului se pot confrunta cu un risc mai mare de apariție a gândurilor suicidare sau al comportamentului suicidar, prin urmare, trebuie monitorizați strict în cursul tratamentului. O meta-analiză a studiilor clinice controlate cu placebo în ceea ce privește utilizarea antidepresivelor la adulți cu tulburări psihice a arătat un risc crescut de comportamente suicidare la pacienți cu vârsta sub 25 ani, care au fost tratați cu antidepresive, comparativ cu pacienții care au primit placebo. Tratamentul cu acest medicament trebuie asociat cu o monitorizare strictă a pacienților, îndeosebi pacienții cu risc mai crescut și în special în faza inițială de tratament sau în timpul modificărilor schemei de dozaj.

Pacienții (și familia și prietenii lor) trebuie avertizați cu privire la necesitatea de a monitoriza orice debut al agravării situației clinice a pacienților, de apariție a gândurilor sau a comportamentului suicidar sau a oricăror modificări de comportament și să solicite imediat asistență medicală în cazul în care aceste simptome apar.

-Ca în cazul oricărui medicament psihotrop, consumul de alcool trebuie evitat în timpul tratamentului cu tianeptină.

-În cazul în care este necesară anestezia generală, medicul anestezist trebuie să fie informat cu privire la tratament, și administrarea medicamentului trebuie oprită 24 sau 48 de ore înainte de intervenția chirurgicală.

-În caz de urgență, intervenția chirurgicală poate fi efectuată fără un interval liber privind tratamentul; se va efectua monitorizarea perioperatorie.

-Asemeni altor agenți psihotropi, în cazul în care tratamentul trebuie întrerupt, doza trebuie redusă treptat pe o perioadă de 7 până la 14 zile.

-Dacă există un istoric privind dependența de droguri sau dependența de alcool, pacienții trebuie să fie ținuți sub supraveghere foarte atentă, pentru a evita orice creștere a dozei.

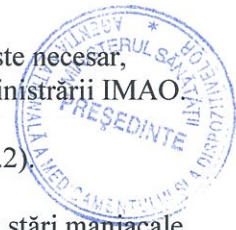
-Nu se vor depăși dozele recomandate.

##### *Populația pediatrică*

Tianeptina nu este recomandată în tratamentul depresiei la pacienții cu vârsta sub 18 ani deoarece siguranța și eficacitatea tianeptinei nu au fost stabilite la această categorie de vârstă. În studiile clinice la copii și adolescenți tratați cu alte antidepresive, comportamentul de tip suicidar (tentativă de suicid și gânduri suicidare) și ostilitatea (predominant agresiune, comportament de tip opozițional și furie) au fost observate mai frecvent în comparație cu cei cărora li s-a administrat placebo.

Utilizarea concomitentă a IMAO cu tianeptină este contraindicată deoarece riscul de colaps circulator, hipertensiune paroxistică, hipertermie, convulsii și deces este crescut. Având în vedere interacțiunile

severe și uneori letale ale IMAO cu alte antidepresive, când tratamentul cu IMAO este necesar, administrarea tianeptinei trebuie oprită cu cel puțin 15 zile înainte de începerea administrării IMAO.



În insuficiența renală severă trebuie luată în considerare reducerea dozei (vezi pct. 4.2).

Pacienții cărora li se administrează tratament cu tianeptină pot trece de la depresie la stări maniacale sau hipomaniacale.

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

##### **-Cu inhibitori ireversibili MAO (iproniazidă)**

Risc de colaps cardiovascular și hipertensiune arterială paroxistică, hipertermie, convulsii și deces.

Datorită interacțiunilor severe și uneori letale care apar în timpul sau după administrarea concomitentă a IMAO sau a oricăror alte antidepresive, trebuie să treacă două săptămâni între tratamentul cu IMAO și cel cu tianeptină.

Deoarece metabolizarea tianeptinei se efectuează prin  $\beta$  oxidare decât pe calea, mult mai frecventă, a enzimelor citocromului P-450, nu se anticipează sau nu au fost observate interacțiuni medicamentoase.

S-au observat efecte antagoniste când tianeptina s-a administrat concomitent cu mianserină.

Se impune o atenție deosebită când tianeptina se administrează concomitent cu medicamente cu efecte deprimante asupra sistemului nervos central.

Nu se recomandă consumul de alcool în timpul tratamentului cu tianeptină.

S-au raportat mai multe cazuri de tahicardie moderată cu apariție rapidă și de delir când canabisul s-a asociat cu antidepresive triciclice.

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

##### Sarcina

Este de preferat să se mențină un echilibru psihic matern pe tot parcursul sarcinii. În cazul în care tratamentul medical este necesar pentru a asigura acest echilibru, tratamentul trebuie inițiat sau continuat cu doza necesară de-a lungul sarcinii și dacă este posibil ca monoterapie.

Studiile pe animale sunt încurajatoare, dar datele clinice sunt încă insuficiente.

Având în vedere aceste date, este preferabil să nu se utilizeze tianeptina în timpul sarcinii, indiferent de condiții. Dacă inițierea sau continuarea tratamentului cu tianeptină se dovedește a fi esențială în timpul sarcinii, profilul farmacologic al moleculei trebuie luat în considerare atunci când se monitorizează nou-născutul.

##### Alăptarea

Antidepresivele triciclice se excretă în laptele uman, de aceea nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului cu acestea.

##### Fertilitatea

Studiile privind fertilitatea la șobolani nu au evidențiat efecte semnificative (vezi pct. 5.3).

Nu sunt disponibile date clinice la oameni.

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

Unii pacienți pot prezenta diminuarea stării de vigilență. Prin urmare, ar trebui să se atragă atenția conducătorilor auto și celor care folosesc utilaje privind riscul de somnolență în urma administrării acestui medicament.

#### **4.8 Reacții adverse**



În timpul tratamentului cu tianeptină au fost observate următoarele reacții adverse (enumerare în ordinea frecvenței lor):

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: Anorexie

Cu frecvență necunoscută: Hiponatremia

Tulburări psihice:

Frecvente: Coșmaruri.

Mai puțin frecvente: Abuz și dependență de medicamente, în special la pacienți cu vârsta sub 50 ani cu istoric de dependență de alcool și medicamente.

Cu frecvență necunoscută:

- În timpul tratamentului cu tianeptină sau imediat după întreruperea tratamentului s-au raportat cazuri de gânduri suicidare și comportament suicidar (vezi pct. 4.4).
- Stare confuzională, halucinații.

Tulburări ale sistemului nervos:

Frecvente: Insomnie, somnolență, amețală, cefalee, lipotimie, frisoane, colaps, tremor.

Cu frecvență necunoscută: tulburări extrapiramidale, dischinezie.

Tulburări oculare:

Frecvente: Tulburări de vedere

Tulburări cardiace:

Frecvente: Tahicardie, extrasistole, durere în piept.

Tulburări vasculare:

Frecvente: Bufeuri

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Frecvente: Dispnee

Tulburări gastro-intestinale:

Frecvente: Gastralgie, durere abdominală, xerostomie, greață, vărsături, dispepsie, diaree, constipație, flatulență, pirozis.

Tulburări hepatobiliare:

Cu frecvență necunoscută: creșterea valorilor enzimelor hepatice, hepatită care poate fi severă în cazuri excepționale.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Mai puțin frecvente: Erupții cutanate tranzitorii maculopapulare sau eritematoase, prurit, urticarie.

Cu frecvență necunoscută: Acnee, în cazuri excepționale dermatită buloasă.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: Mialgie, durere lombară.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Frecvente: Astenie, senzație de nod în gât.

Intensitatea și frecvența majorității reacțiilor adverse scade pe măsura continuării tratamentului și în general nu determină suspendarea tratamentului.

În majoritatea cazurilor este dificil de diferențiat între reacțiile adverse ale tianeptinei și tulburările somatice obișnuite ale pacienților cu depresie.



#### 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 prin intermediul sistemului național de raportare ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

Experiența clinică în urma supradozajului cu tianeptină (doza maximă într-o singură administrare a fost 2250 mg) a relevat următoarele semne și simptome: stare confuzională, crize convulsive, somnolență, uscăciunea gurii și dificultăți de respirație, în special când tianeptina a fost combinată cu alcool.

### Tratament

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

-Lavaj gastric

-Monitorizarea funcțiilor cardio-respiratorii, metabolice și renale.

-Tratament simptomatic al oricăror manifestări clinice, în special ventilație asistată și corectarea tulburărilor metabolice și renale.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antidepresive, alte antidepresive, codul ATC: N06AX14

La animale au fost observate următoarele efecte ale tianeptinei:

- Tianeptina crește activitatea spontană a celulelor hipocampului piramidal și accelerează regenerarea acestora în urma inhibiției funcționale.
- Tianeptina mărește viteza recaptării serotoninei la nivelul neuronilor hipocampului și cortexului cerebral.

La om, tianeptina prezintă următoarele caracteristici:

- Are efect asupra tulburărilor de dispoziție, prin urmare este clasificată între antidepresivele sedative și antidepresivele stimulante.
- Are un efect marcat asupra tulburărilor somatice, în special asupra tulburărilor gastro-intestinale asociate cu anxietate și tulburări de dispoziție.
- Are efect asupra tulburărilor de personalitate și comportamentale la alcoolici care urmează un tratament de detoxifiere.

Tianeptina nu are efect asupra:

- Somnului și stării de vigilență
- Sistemului colinergic (nu provoacă simptome anticolinergice).
- Sistemului cardiovascular
- Nu determină dependență medicamentoasă.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Absorbția gastro-intestinală este rapidă și completă.

Distribuția este rapidă și se asociază cu un procent crescut de legare de proteine (aproximativ 94%).

Medicamentul este metabolizat extensiv la nivel hepatic prin intermediul proceselor de beta-oxidare și

N-demetilare. Eliminarea tianeptinei se caracterizează printr-un timp de înjumătățire prin eliminare scurt, de 2,5 ore. Toți metaboliții și 8% din derivați se elimină în principal pe cale renală.



#### ***Vârșnici***

Studiile farmacocinetice efectuate la persoanele în vârstă cu tratament cronic (cu vârstă peste 70 ani) au demonstrat o creștere a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 1 oră.

#### ***Pacienți cu insuficiență hepatică***

Studiile au arătat că efectele alcoolismului cronic asupra parametrilor farmacocinetici sunt neglijabile, chiar și atunci când alcoolismul se asociază cu ciroză hepatică.

#### ***Pacienți cu insuficiență renală***

Studiile au arătat o creștere a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 1 oră.

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

Studiile de toxicitate după administrarea repetată la rozătoare și nerozătoare nu au demonstrat efecte nocive sau neprevăzute.

Studiile asupra funcției de reproducere nu au demonstrat efecte specifice, în special cu privire la embriotoxicitate sau teratogenitate. Studiile privind mutagenitatea tianeptinei și a principalilor săi metaboliți sunt negative. Studiile de carcinogenitate efectuate la șobolani și șoareci nu au evidențiat potențial carcinogen.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului:

Manitol (E421)  
Amidon de porumb  
Carmeloză sodică  
Povidonă K 30  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Talc  
Stearat de magneziu

#### Film:

Opadry AMB 80W68912  
care conține:  
Alcool polivinilic  
Dioxid de titan (E171)  
Talc  
Lecitină  
Gumă Xantan

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

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

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Comprimatele de tianeptină sodică sunt ambalate în blistere care utilizează PVC/Aclar sau PVC-PVdC ca material de formare (bază) și folie din aluminiu preformat, acoperită cu lac, sigilată la cald, ca material de acoperire; care sunt ambalate ulterior în cutii.

Comprimatele sunt disponibile în ambalaje de 1, 15, 30, 60 și 90 comprimate.  
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

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

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Nu poate fi exclus riscul de contaminare a mediului.

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

Antibiotice SA  
Str. Valea Lupului nr.1, 707410, Iași  
Romania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

10296/2017/01-10

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

Data ultimei reînnoiri a autorizației - Octombrie 2017

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2017

