

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Neptinox, 12,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 12,5 mg tianeptyny sodowej (*Tianeptinum natricum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Bładożółta, okrągła, dwuwypukła tabletki powlekana o średnicy 7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Neptinox jest wskazany w leczeniu depresji.

Neptinox jest wskazany u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka wynosi po 12,5 mg 3 razy na dobę (rano, w południe i wieczorem), przed posiłkami.

Modyfikacja dawki u pacjentów uzależnionych od alkoholu z marskością wątroby lub bez marskości nie jest konieczna.

U pacjentów w wieku powyżej 70 lat oraz pacjentów z niewydolnością nerek dawkę należy zmniejszyć do 2 tabletek na dobę.

Dzieci i młodzież:

Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u osób w wieku poniżej 18 lat.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na tianeptynę sodową lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Jednoczesne stosowanie z nieselektywnymi inhibitorami MAO.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Próba samobójcza/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samouszkodzenia i popełnienia samobójstwa. Ryzyko utrzymuje się do momentu uzyskania u pacjenta istotnej klinicznie remisji. Ponieważ remisja może nie nastąpić w ciągu pierwszych lub kolejnych tygodni leczenia, należy ściśle monitorować stan pacjenta do momentu jej uzyskania. Zgodnie z danymi klinicznymi ryzyko popełnienia samobójstwa może wzrosnąć w początkowym etapie zdrowienia. Pacjenci zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub wykazujący przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze mają wyższe ryzyko wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i powinni być ściśle obserwowani w trakcie terapii. Metaanaliza kontrolowanych

placebo badań klinicznych z użyciem leków przeciwdepresyjnych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone w porównaniu z placebo ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne. Podczas leczenia, zwłaszcza w początkowej fazie oraz po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy zwiększonego ryzyka.

Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy ostrzec o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, na zachowania lub myśli samobójcze oraz nietypowe zmiany w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

- Należy ściśle monitorować pacjentów z ryzykiem popełnienia samobójstwa, zwłaszcza na początku leczenia.
- W razie zabiegów nagłych pacjenta należy ściśle monitorować przez cały okres pooperacyjny.
- Jeśli konieczne jest znieczulenie ogólne, należy poinformować anestezjologa o stosowaniu tianeptyny i wstrzymać leczenie na 24 do 48 godzin przed planowanym zabiegiem.
- W stanach nagłych operację można wykonać bez zachowania okresu wymywania leku, ale pacjenta należy ściśle obserwować w okresie okołopooperacyjnym.
- Podobnie jak innych leków psychotropowych, tianeptyny nie należy odstawiać nagle. Dawkę należy zmniejszać stopniowo przez 7 do 14 dni.
- W razie uzależnienia od alkoholu lub leków w wywiadzie należy zachować szczególną ostrożność w celu uniknięcia zwiększenia dawki.
- Nie należy przekraczać zaleconych dawek.

Jednoczesne stosowanie tianeptyny i inhibitorów MAO jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko omdlenia naczynioruchowego, napadów wzmożonego ciśnienia tętniczego, hipertermii, drgawek oraz zgonu.

Ze względu na ciężkie i czasami zakończone zgonem interakcje podczas stosowania inhibitorów MAO z innymi lekami przeciwdepresyjnymi, w przypadku gdy leczenie inhibitorami MAO jest konieczne, tianeptynę należy odstawić co najmniej 15 dni przed włączeniem inhibitorów MAO.

W razie ciężkiej niewydolności nerek trzeba rozważyć zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Tianeptyny nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniach klinicznych zachowania samobójcze (próby oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (głównie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży otrzymujących leki przeciwdepresyjne niż w grupie otrzymującej placebo. Jeśli jednak ze względu na stan kliniczny zostanie wdrożone leczenie tianeptyną, pacjenta należy ściśle kontrolować, czy nie pojawią się u niego zachowania samobójcze. Ponadto brak danych dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania leku u dzieci i młodzieży oraz jego wpływu na ich wzrastanie, dojrzewanie, rozwój poznawczy i behawioralny.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Połączenia niezalecane:

- Tianeptyny nie należy stosować z inhibitorami MAO ze względu na zwiększone ryzyko zapaści krążeniowej, napadowego nadciśnienia tętniczego, hipertermii, drgawek oraz zgonu.
- Mianseryna: ze względu na antagonistyczne działanie obserwowane w modelach zwierzęcych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania tianeptyny u kobiet w ciąży. Dane z badań na zwierzętach są niewystarczające do oceny wpływu leku na przebieg ciąży oraz rozwój zarodka i płodu. Potencjalne ryzyko dla człowieka nie jest znane. Produktu Neptinox nie należy stosować w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Ponieważ nie przeprowadzono szczególnych badań dotyczących przenikania tianeptyny i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych do mleka kobiecego, nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Neptinox wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ale u niektórych pacjentów może zaburzać sprawność psychomotoryczną. Pacjentów prowadzących pojazdy lub obsługujących maszyny należy ostrzec o potencjalnym ryzyku wystąpienia senności.

4.8 Działania niepożądane

Podczas stosowania tianeptyny obserwowano wymienione niżej działania niepożądane, które sklasyfikowano zgodnie z częstością.

Bardzo często ($\geq 1/10$); **często** ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); **niezbyt często** ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), **rzadko** ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); **bardzo rzadko** ($\leq 1/10\ 000$); **częstość nieznana** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często: jadłowstręt psychiczny
Zaburzenia psychiczne	Często: koszmary senne Rzadko: nadużywanie i uzależnienie od leków, zwłaszcza u pacjentów w wieku poniżej 50 lat z nadużywaniem alkoholu lub leków w wywiadzie Częstość nieznana: opisano przypadki występowania wyobrażeń prób samobójczych i zachowań samobójczych w trakcie lub we wczesnym etapie po zakończeniu leczenia tianeptyną (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia układu nerwowego	Często: bezsenność, senność, zawroty głowy, ból głowy, zapaść, drżenie
Zaburzenia oka	Często: zaburzenia widzenia
Zaburzenia serca	Często: tachykardia, kołatanie serca, częstoskurcze, ból w okolicy przedsercowej (ból w klatce piersiowej).
Zaburzenia naczyniowe	Często: uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często: duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Często: suchość w jamie ustnej, zaparcie, bóle brzucha, nudności, wymioty, niestrawność, biegunka, wzdęcia, zgaga
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często: wysypka plamisto grudkowa lub rumieniowa, świąd, pokrzywka
Zburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często: ból pleców, bóle mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często: astenia, uczucie dławienia w gardle

Nasilenie i częstość większości działań niepożądanych zmniejsza się wraz z czasem trwania leczenia i najczęściej nie jest przyczyną przerwania terapii.

W większości przypadków trudno odróżnić działania niepożądane tianeptyny od objawów somatycznych, na które zwykle skarżą się pacjenci z depresją.

4.9 Przedawkowanie

W każdym przypadku przedawkowania należy natychmiast przerwać leczenie i ściśle monitorować stan pacjenta.

Należy podjąć następujące działania:

- płukanie żołądka;
- monitorowanie czynności serca, parametrów życiowych, czynności nerek i parametrów metabolicznych;
- w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów klinicznych wdrożenie leczenia objawowego i podtrzymującego, zwłaszcza wspomagania oddechu oraz wyrównania czynności nerek i zaburzeń metabolicznych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: psychoanaleptyki: inne leki przeciwdepresyjne
Kod ATC: N06AX14

Tianeptyna jest trójpierścieniowym lekiem przeciwdepresyjnym.

W badaniach na zwierzętach obserwowano następujące właściwości tianeptyny:

- nasilanie aktywności elektrycznej komórek piramidowych hipokampa i przyspieszenie odzyskania przez nie aktywności po funkcjonalnym zahamowaniu;
- wzmożenie wychwyty zwrotnego serotoniny w korze i neuronach hipokampa;
- zwiększenie wychwyty zwrotnego serotoniny (5-HT) do neuronów (w przeciwieństwie do innych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych). Mechanizm ten podważa konwencjonalne teorie dotyczące depresji. Ponadto tianeptyna zwiększa metabolizm dopaminy w mózgu i zmniejsza uwalnianie acetylocholiny, ale wpływ tych działań na skuteczność przeciwdepresyjną tianeptyny nie jest jasny.

W badaniach u ludzi tianeptyna wykazuje:

- wpływ na zaburzenia nastroju; tianeptyna zajmuje pośrednie miejsce między pobudzającymi a uspokajającymi lekami przeciwdepresyjnymi;
- wyraźny wpływ na zaburzenia somatyczne, zwłaszcza żołądkowo-jelitowe, związane z fobiami i zaburzeniami nastroju.

Dodatkowo tianeptyna:

- nie wpływa na sen i czuwanie;
- nie wpływa na układ cholinergiczny (brak działań przeciwocholinergicznych).

Czas wystąpienia i trwania działania leczniczego:

- w przypadku depresji: 7 do 14 dni od rozpoczęcia leczenia doustnego;
- w przypadku depresji z lękiem: 7 do 14 dni od rozpoczęcia leczenia doustnego;
- w przypadku depresji związanej z odstawieniem alkoholu: 4 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia doustnego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Tianeptyna wchłania się szybko i prawie całkowicie w przewodzie pokarmowym (biodostępność wynosi 99%) i nie podlega efektowi pierwszego przejścia. Czas do uzyskania maksymalnego stężenia po podaniu doustnym 12,5 mg tianeptyny wynosi od 1 do 2 godzin. Pokarm nie wpływa istotnie na wielkość wchłaniania i lek można podawać z posiłkiem w celu poprawy przestrzegania zaleceń dotyczących dawkowania.

Dystrybucja

Lek podlega szybkiej dystrybucji w organizmie; średni okres półtrwania w fazie dystrybucji wynosi około 0,7 godziny. Dystrybucja leku w organizmie jest ograniczona, pozorna objętość dystrybucji po podaniu doustnym wynosi około 0,8 l/kg i jest zbliżona do objętości dystrybucji po podaniu dożylnym. Tianeptyna wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza (95% do 96%), głównie z albuminami. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek obserwowano większe stężenie wolnej frakcji leku ze względu na duże stężenia niezestryfikowanych kwasów tłuszczowych.

Metabolizm

Tianeptyna jest głównie metabolizowana w wątrobie w procesie beta-oksydacji i w mniejszym stopniu N-demetylacji. Metabolizm może zachodzić również w innych lokalizacjach (np. w osoczu, nerkach). Pochodna kwasu pentanowego (MC5) jest głównym czynnym metabolitem leku, zaś pochodna kwasu propionowego (MC3) jest metabolitem nieczynnym, wydalany głównie w moczu. W biotransformacji tianeptyny nie bierze udziału cytochrom P450.

Wydalenie

Tianeptyna jest wydalana przez nerki oraz drogą pozanerkową. Jedynie 8% substancji czynnej w postaci niezmetabolizowanej wydalane jest przez nerki; metabolity wydalane są głównie w moczu. Wydalenie z żółcią wynosi 15%. Klirens całkowity wynosi 240 ml/minutę. Okres półtrwania w fazie eliminacji związku macierzystego wynosi 2,5 do 3 godzin, natomiast czynnego metabolitu MC5 od 7 do 8 godzin.

Osoby w podeszłym wieku

Badania farmakokinetyczne u osób w podeszłym wieku (powyżej 70 lat) przeprowadzone w trakcie długotrwałego leczenia tianeptyną wykazały, że okres półtrwania w fazie eliminacji w tej grupie jest wydłużony do 4-9 godzin. Dawkowanie należy odpowiednio zmodyfikować.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, uzależnieniem od alkoholu z marskością wątroby lub bez marskości, wskaźniki farmakokinetyczne nie są zmienione.

Zaburzenia czynności nerek

Badania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wykazały wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji tianeptyny o 1 godzinę. Dawkowanie należy odpowiednio zmodyfikować.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak dodatkowych danych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Mannitol
Skrobia kukurydziana
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Celuloza mikrokrystaliczna
Kwas stearynowy
Kwasu metakrylowego kopolimer
Talk

Tytanu dwutlenek (E171)
Trietylu cytrynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu wodorowęglan
Żelaza tlenek żółty (E172)
Sodu laurylosiarczan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Blistry z folii Aluminium/Aluminium: brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Blistry z folii Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 15, 28, 30, 60, 90, 100, 300 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO