

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

COAXIL 12,5 mg obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 12,5 mg tianeptinnatrija što odgovara 11,90 mg tianeptina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 23,95 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložena tableta.

Bijela, ovalna obložena tableta, 9 mm duga i 6,5 mm široka

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Coaxil je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s blagom, umjerenom ili teškom depresijom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli:

Preporučena doza je jedna tableta (12,5 mg) tri puta dnevno (ujutro, u podne i uvečer) prije obroka.

Posebne populacije

Starije osobe

Djelotvornost i sigurnost primjene tianeptina utvrđene su u starijih bolesnika koji boluju od depresije (≥ 65 godina) (vidjeti dio 5.1). Dozu nije potrebno prilagoditi zbog dobi.

Kod krhkih starijih bolesnika (< 55 kg) dozu treba smanjiti na 2 tablete dnevno (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirensu kreatinina ($KL_{KR} < 19$ ml/min) dozu treba smanjiti na 2 tablete dnevno (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Kod bolesnika s teškom cirozom jetre (Child-Pugh C stadij bolesti) dozu treba smanjiti na 2 tablete dnevno (vidjeti dio 5.2).

Kod kroničnih alkoholičara, sa blagom ili umjerenom cirozom jetre, ili bez ciroze jetre, nije potrebno prilagoditi dozu (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene tianeptina nisu utvrđene u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Nema dostupnih podataka o primjeni u djece (vidjeti dio 4.4).

Prekid liječenja

Potrebno je izbjegavati nagli prekid liječenja. Dozu je potrebno postupno smanjivati tijekom razdoblja od 7 do 14 dana kako bi se smanjio rizik nastanka simptoma ustezanja (vidjeti dio 4.4)

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- djeca mlađa od 15 godina

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

– Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija je povezana s povećanim rizikom pojave suicidalnih misli, samoozljeđivanja i suicidalnosti (suicidalnog ponašanja). Ovaj rizik traje dok se ne postigne značajno poboljšanje. Kliničko poboljšanje će se možda postići tek nakon nekoliko tjedana liječenja, stoga pacijente treba pažljivo motriti dok ne dođe do poboljšanja. Kliničko iskustvo pokazuje da se rizik pojave suicida može povećati tijekom ranog stadija oporavka.

Pacijenti s poviješću suicidalnog ponašanja ili oni koji značajno iskazuju suicidalne misli prije početka liječenja imaju veći rizik pojave suicidalnih misli ili pokušaja suicida te moraju biti pomno praćeni tijekom liječenja. Meta-analiza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresiva kod odraslih osoba s psihijatrijskim poremećajima pokazala je povećanje rizika pojave suicidalnog ponašanja kod pacijenata mlađih od 25 godina liječenih antidepresivima, u usporedbi s onima koji su primali placebo.

Kod upotrebe ovog lijeka potrebno je pomno pratiti pacijente, posebno one visokorizične, osobito na početku liječenja i kod promjene doze.

Pacijente (i njihove njegovatelje) treba upozoriti da je potrebno pratiti pojavu bilo kakvog kliničkog pogoršanja, suicidalnih misli/ponašanja ili neuobičajenih promjena ponašanja te da je potrebno odmah zatražiti savjet liječnika ukoliko su takvi simptomi prisutni.

- Kao i sa drugim psihotropnim lijekovima, konzumiranje alkohola je zabranjeno tijekom liječenja s tianeptinom.
- Ako je potrebna opća anestezija, anesteziolog mora biti obaviješten o liječenju, a lijek treba obustaviti 24 do 48 sati prije kirurškog zahvata.
- U hitnim slučajevima, kirurški se zahvat može izvesti bez razdoblja ispiranja (*engl.* wash-out), ali uz pažljivo perioperativno praćenje bolesnika.
- Ne smiju se prekoračiti preporučene doze
- Sindrom zlouporabe / ovisnosti i sindrom ustezanja

- Ukoliko se u anamnezi nalaze podaci o ovisnosti o drogi ili alkoholu, bolesnika se mora pomno pratiti kako bi se izbjeglo povećanje doze lijeka
 - Nakon prekida liječenja tianeptinom, u nekih bolesnika opaženi su simptomi ustezanja. Opaženi su sljedeći događaji: anksioznost, bol u mišićima, bol u abdomenu, nesаница, bol u zglobovima. Na početku liječenja, bolesnika je potrebno obavijestiti o riziku od pojave sindroma ustezanja nakon prekida liječenja.
 - Ukoliko se liječenje prekida, doza se mora postupno smanjivati kroz razdoblje od 7 do 14 dana kako bi se smanjio rizik nastanka simptoma ustezanja (vidjeti dio 4.2).
- Istodobna primjena s inhibitorima monoaminooksidaze (MAO inhibitorima) se ne preporučuje: potrebno je razdoblje ispiranja (engl. *wash-out*) u trajanju od dva tjedna između liječenja inhibitorima monoaminooksidaze i početka liječenja tianeptinom. Razdoblje ispiranja (engl. *wash-out*) u trajanju od samo 24 sata potrebno je kada se nakon tianeptina uključuju inhibitori monoaminooksidaze.
- Hiponatrijemija
Kod primjene tianeptina prijavljena je pojava hiponatrijemije vjerojatno zbog sindroma neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH). Većina slučajeva prijavljena je u starijih osoba, osobito u kombinaciji s nedavnim, ili stanjem predodređenim za poremećaj ravnoteže vode. Potreban je oprez u bolesnika s povećanim rizikom za razvoj hiponatrijemije, kao što je starija populacija, bolesnici s cirozom jetre ili dehidrirani bolesnici ili oni koji uzimaju diuretike.
-
- Zbog količine saharoze, bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, glukoza-galaktoza malapsorpcijom ili nedostatkom saharoze-izomaltaze ne smiju uzimati ovaj lijek.
- Razina natrija
- Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Pedijatrijska populacija

Tianeptin se ne preporučuje u liječenju djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer u ovoj dobnoj skupini sigurnost i djelotvornost tianeptina još nije utvrđena. U kliničkim ispitivanjima djece i adolescenata liječenih drugim antidepressivima, suicidalno ponašanje (pokušaj suicida i suicidalne misli) i osjećaj neprijateljstva (predominantno agresija, suparništvo i bijes) javljali su se češće nego kod onih liječenih placebom.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

- Ne preporučuje se istodobna primjena tianeptina s ireverzibilnim MAO inhibitorima (iproniazid): postoji rizik kardiovaskularnog kolapsa ili paroksizmalne hipertenzije, hipertermije, konvulzija i smrti.
- Potreban je osobit oprez kod istodobne primjena tianeptina i drugih lijekova s depresivnim učinkom na središnji živčani sustav

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

U perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima u štakorima, zabilježen je porast postimplantacijskih i postnatalnih gubitaka pri primjeni visokih doza (vidjeti dio 5.3).

Nema podataka ili su podaci o primjeni tianeptina u trudnica ograničeni (manje od 300 trudnoća).

Shodno tome preporučuje se izbjegavati primjenu tianeptina tijekom trudnoće, bez obzira na trajanje.

Poželjno je održati majčinu psihičku ravnotežu tijekom cijele trudnoće. Ukoliko je za to potreban tianeptin, liječenje je potrebno započeti ili nastaviti s potrebnom dozom lijeka tijekom cijele trudnoće, po mogućnosti kao monoterapija, uzimajući u obzir farmakološki profil molekule tijekom praćenja novorođenog djeteta.

Dojenje

Zabilježena je pojava poremećaja laktacije u ženke štakora pri primjeni visokih doza (vidjeti dio 5.3). Triciklički antidepresivi izlučuju se u majčino mlijeko pa se dojenje ne preporučuje tijekom liječenja.

Plodnost

Studije plodnosti su pokazale smanjenu reproduktivnost kod ženki štakora pri primjeni visokih doza (povećani gubici (vidjeti dio 5.3.)).

Kod ljudi nisu dostupni klinički podaci.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Coaxil malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Shodno tome treba skrenuti pozornost vozača i osoba koje upravljaju strojevima na rizik pojave somnolencije. To je razlog zašto se zabranjuju ove aktivnosti na određeno vrijeme na početku uzimanja lijeka (ovisno o odgovoru pojedinca).

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila:

Nuspojave zabilježene pri primjeni tianeptina u kliničkim ispitivanjima blagog su intenziteta. Uglavnom se odnose na mučninu, konstipaciju, bolove u abdomenu, somnolenciju, glavobolje, suha usta i omaglicu.

Tablični prikaz nuspojava

Tijekom liječenja s tianeptinom primijećene su sljedeće nuspojave koje su rangirane prema učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($\geq 1/100000$ do $< 1/10000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Preporučeni naziv
Poremećaji metabolizma i prehrane	<i>Često</i>	Anoreksija
	<i>Nepoznato*</i>	Hiponatrijemija
Psihijatrijski poremećaji	<i>Često</i>	Noćne more
	<i>Manje često</i>	Zloupotreba lijekova i ovisnost, posebno kod osoba mladih od 50 godina s anamnezom ovisnosti o alkoholu ili drogama
	<i>Nepoznato*</i>	Tijekom liječenja tianeptinom ili neposredno nakon prekida liječenja zabilježeni su slučajevi suicidalnih misli i ponašanja (vidjeti dio 4.4.) Konfuzno stanje, halucinacije
Poremećaji živčanog sustava	<i>Često</i>	Nesanica
		Somnolencija
		Omaglica
		Glavobolja

		Presinkopa
		Tremor
	<i>Nepoznato*</i>	Ekstrapiramidni poremećaji
		Diskinezija
Srčani poremećaji	<i>Često</i>	Tahikardija
		Ekstrasistole
		Bol u prsima
Krvožilni poremećaji	<i>Često:</i>	Navala vrućine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<i>Često:</i>	Dispneja
Poremećaji probavnog sustava	<i>Često:</i>	Bol u želucu
		Bol u abdomenu
		Suhoća usta
		Mučnina
		Povraćanje
		Konstipacija
		Flatulencija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Manje Često:</i>	Makulopapularni ili eritematozni osip
		Pruritus
		Urtikarija
	<i>Nepoznato*</i>	Akne
		Bulozni dermatitis u iznimnim slučajevima
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<i>Često</i>	Mialgija
		Bol u lumbalnom području
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<i>Često</i>	Astenija
		Osjećaj "knedle" u grlu
Poremećaji jetre i žuči	<i>Nepoznato*</i>	Povišeni jetreni enzimi
		Hepatitis, koji može u iznimnim slučajevima biti težak

*Iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

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 djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9. Predoziranje

Simptomi

Iskustvo s predoziranje tianeptinom (najveća zabilježena količina bila je 2250 mg uzeto odjednom) pokazuje da se javljaju slijedeći znaci i simptomi: konfuzno stanje, konvulzije, somnolencija, suhoća usta i respiratorni distress uglavnom kada je tianeptin istodobno primijenjen s alkoholom.

Liječenje predoziranja

Kod svih slučajeva predoziranja potrebno je prekinuti primjenu lijeka i pažljivo kontrolirati bolesnika.

- gastrična lavaža može se učiniti ukoliko je lijek uzet manje od 2 sata prije dolaska u bolnicu. Nakon toga može se primijeniti medicinski ugljen;
- praćenje kardiorespiratorne, metaboličke i renalne funkcije;
- simptomatsko liječenje svih kliničkih manifestacija, posebno potpomognuta ventilacija i korekcija metaboličkih i bubrežnih poremećaja.

Ne postoji specifičan antidot za tianeptin.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psihoanaleptici, ostali antidepresivi, ATK oznaka: N06AX14

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Tianeptin je antidepresiv.

U životinja tianeptin ima ova svojstva:

- tianeptin povećava spontanu aktivnost piramidnih stanica hipokampusa i ubrzava njihovu regeneraciju nakon funkcionalne inhibicije,
- tianeptin povećava brzinu ponovne pohrane serotonina od strane neurona korteksa i hipokampusa,
- tianeptin ne pokazuje afinitet za monoaminergične receptore *in vitro* i ne inhibira ponovnu pohranu 5-HT, NA ili DA. Tianeptin može modulirati glutaminergičnu sinaptičku neurotransmisiju.

Točan doprinos svakog od ovih učinaka u antidepresivnoj aktivnosti ostaje nepoznat.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Provedena su četiri dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja kako bi se ispitala kratkoročna djelotvornost tianeptina kod velikog depresivnog poremećaja u odraslih, jedno ispitivanje s fiksnim dozama (37,5 mg, 75 mg) i dva ispitivanja s mogućom titracijom doza (početna doza 37,5 mg zatim 25 mg, 37,5 mg ili 50 mg) te jedno ispitivanje u starijih bolesnika (311 bolesnika starijih od 65 godina; približno 100 bolesnika po skupini koja je primala lijek, uključujući približno 20 bolesnika starijih od 75 godina u svakoj skupini) s mogućim povećanjem doze sukladno poboljšanju stanja bolesnika nakon 2 tjedna liječenja (25 mg pa zatim 25 mg ili 50 mg). U ispitivanju kod odraslih, primarni ishod je bila promjena u vrijednosti ukupnog MADRS skora od početne, za ispitivanja s fiksnim dozama i s mogućnošću mijenjanja doze.

Dokazana je značajna djelotvornost tianeptina na kraju liječenja (6 tjedana) u dva ispitivanja s mogućnošću mijenjanja doze, ali ne u ispitivanju s fiksnim dozama. U jednom ispitivanju korištena je aktivna kontrola, imipramin, koja je poslužila za osjetljivost ispitivanja.

U ispitivanju kod starijih bolesnika (ispitivanje sa mogućnošću povećanja doze) nakon 8 tjedana liječenja, značajna djelotvornost je dokazana na primarnom ishodu (promjena u vrijednosti HAMD od početne). U ispitivanju korištena je aktivna kontrola, escitalopram, koja je poslužila za osjetljivost ispitivanja.

Održavanje djelotvornosti antidepresiva praćeno je u ispitivanju sprječavanja relapsa i recidiva bolesti. Prema odluci ispitivača, bolesnici koji su odgovorili na 6-tjedno akutno liječenje u otvorenom ispitivanju s tianeptinom s titracijom lijeka od 2 do 4 tableta (25 do 50 mg dnevno) randomizirani su na tianeptin ili placebo sljedećih 16 mjeseci. Tianeptin je pokazao statistički značajnu superiornost u odnosu na placebo ($p < 0,001$) u prvoj mjeri ishoda, u sprječavanju relapsa ili recidiva depresije, mjereno prema vremenu do relapsa ili recidiva bolesti. Incidencija relapsa tijekom 6-mjesečnog dvostruko-slijepog praćenja bila je 6% za tianeptin, a 22% za placebo.

Incidencija relapsa tijekom 18-mjesečnog dvostruko-slijepog praćenja bila je 16% za tianeptin, a 36% za placebo.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Gastrointestinalna apsorpcija je brza i potpuna s neznatnim utjecajem hrane.

Distribucija

Distribucija je brza i povezana s vezanjem na proteine plazme od oko 94%, prvenstveno na albumin.

Biotransformacija

Tianeptin se opsežno metabolizira u jetri, uglavnom beta-oksidacijom, ne preko CYP450 puta. Njegov glavni metabolit je aktivna pentanoična kiselina (MC5) koja je manje potentna nego tianeptin.

Eliminacija

Izlučivanje tianeptina karakterizira kratak poluvijek života od 3 sata s većinom metabolita izlučenih urinom.

Stariji, vrlo stari i krhki bolesnici:

U usporedbi s mladim bolesnicima, kod starijih bolesnika, koncentracije tianeptina su povećane 30% dok su se koncentracije MC5 povećale približno dva puta nakon pojedinačnog i ponovljenog davanja (vidjeti dio 4.2).

Kod vrlo starih (87 ± 5 godina) i krhkih bolesnika (45 ± 9 kg), uočeno je značajno povećanje C_{max} i AUC-a tianeptina i MC5 nakon jednokratne primjene (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s teškim oštećenjem bubrega ($KL_{KR} < 19$ ml/min)

Farmakokinetika tianeptina ostaje nepromijenjena, ali se AUC MC5 približno dvostruko povećala nakon jednokratne i višekratne primjene (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s teškom cirozom jetre (Child-Pugh C stadij bolesti)

AUC tianeptina i MC5, nakon primjene doze od 12,5 mg, značajno je veće nego kod odraslih depresivnih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Kod blažih stanja ciroze, kao kod kroničnih alkoholičara, utjecaj na farmakokinetičke parametre su neznatni (vidjeti dio 4.2).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci o sigurnosti primjene nisu pokazali posebni rizik za ljude u uobičajenim ispitivanjima genotoksičnosti i karcinogenog potencijala.

U uobičajenim ispitivanjima plodnosti, zabilježen je porast predimplantacijskih gubitaka pri primjeni visokih doza od 45 mg/kg/dan (oko 12 puta veća doza od ljudskih na temelju površine tijela). Tianeptin nije bio teratogen kod štakora i kunića.

U perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima zabilježen je porast poremećaja laktacije u ženki kao i postimplantacijskih i postnatalnih gubitaka pri primjeni visokih doza od 45 mg/kg/dan (oko 12 puta veća doza od ljudskih na temelju površine tijela).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:
Manitol
Kukuruzni škrob
Magnezijev stearat
Talk

Ovojnica:
Etilceluloza
Glicerolmonooleati
Povidon
Karmelozanatrij
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Saharoza
Polisorbat 80
Natrijev hidrogenkarbonat
Pčelinji vosak, bijeli (E901) Titanijev dioksid (E171)
Talk

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (1 × 30) obloženih tableta u blister pakiranju (PVC/Al), u kutiji.

60 (2 × 30) obloženih tableta u blister pakiranju (PVC/Al), u kutiji.

90 (3 × 30) obloženih tableta u blister pakiranju (PVC/Al), u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Servier Pharma d.o.o.
Tuškanova 37
10000 Zagreb

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

HR-H-233409906

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

30 (1 × 30) obloženih tableta u blister pakiranju: 12.02.1997./21.11.2017.

60 (2 × 30) obloženih tableta u blister pakiranju: 28.11.2008./21.11.2017.

90 (3 × 30) obloženih tableta u blister pakiranju: 30.07.2009./21.11.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Svibanj, 2019.