

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

COAXIL 12,5 mg obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 12,5 mg natrijevega tianeptinata, kar ustreza 11,90 mg tianeptina.

Pomožna snov z znanim učinkom: 23 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

bela ovalna obložena tableta

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Coaxil je indicirano za zdravljenje blage, zmerne ali hude depresije pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli:

Priporočeni odmerek je ena tableta (12,5 mg) trikrat na dan (zjutraj, opoldne in zvečer) pred glavnimi obroki.

Posebne skupine bolnikov

Starejši ljudje

Učinkovitost in varnost tianeptina sta bili dokazani pri starejših bolnikih z depresijo (≥ 65 let) (glejte poglavje 5.1). Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna.

Pri krhkih starejših bolnikih (< 55 kg) je odmerjanje omejeno na 2 tableti/dan (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 19 ml/min) je odmerjanje omejeno na 2 tableti/dan (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo cirozo jeter (lestvica Child Pugh, razred C) je odmerjanje omejeno na 2 tableti/dan (glejte poglavje 5.2).

Pri kroničnih odvisnikih od alkohola, bodisi z blago ali zmerno cirozo bodisi brez ciroze, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost tianeptina pri otrocih in mladostnikih, starih do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo (glejte poglavje 4.4).

Prekinitev zdravljenja

Izogibati se je treba nenadni prekinitvi zdravljenja. Odmerjanje je treba postopoma zmanjševati v obdobju od 7 do 14 dni, da se zmanjša tveganje za odtegnitvene reakcije (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Peroralna uporaba.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

- **Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje**

Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (samomorilno obnašanje). Takšno tveganje obstaja vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno nadzirati vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča.

Znano je, da pri bolnikih s samomorom povezanimi dogodki v anamnezi, ali bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti pred uvedbo zdravljenja, obstaja večje tveganje za pojav samomorilnih misli ali poskusov samomora in jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba.

Med zdravljenjem, še posebej po uvedbi zdravljenja in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno nadzirati. Še posebej skrbno je treba nadzirati bolnike z velikim tveganjem. Bolnike (in skrbnike bolnikov) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršnokoli klinično poslabšanje, pojav samomorilnega vedenja, misli na samomor in pojav neobičajnih vedenjskih sprememb, ter da se morajo v primeru, da se takšni simptomi pojavijo, nemudoma posvetovati z zdravnikom.

- Kot pri drugih psihotropnih zdravilih se je med zdravljenjem s tianeptinom potrebno izogibati pitju alkohola.
- Če je potrebna splošna anestezija, je treba anesteziista obvestiti o zdravljenju in prekiniti jemanje zdravila 24 ali 48 ur pred operacijo.
- Pri nujnih stanjih se lahko operacijo opravi brez vmesnega obdobja izpiranja, vendar je treba opraviti ustrezne predoperativne preglede.
- Priporočenih odmerkov se ne sme preseči.
- **Zloraba/odvisnost in odtegnitveni sindrom:**
 - Bolnike z anamnezo odvisnosti od zdravil ali alkohola morate zelo skrbno spremljati, da preprečite kakršno koli povečanje odmerjanja.
 - Po prenehanju zdravljenja s tianeptinom so pri nekaterih bolnikih poročali o odtegnitvenih simptomih. Poročali so o naslednjih neželenih dogodkih: anksioznost, bolečine v mišicah, bolečine v trebuhu, nespečnost, bolečine v sklepih. Ob začetku zdravljenja je treba bolnika obvestiti o tveganju za odtegnitveni sindrom po prenehanju zdravljenja.
 - Če je treba zdravljenje prekiniti, je treba odmerjanje zdravila postopoma zmanjševati v obdobju od 7 do 14 dni, da se zmanjša tveganje za odtegnitvene reakcije (glejte poglavje 4.2)
- Kombinacija z zaviralci monoaminooksidaze (MAOI) ni priporočljiva: Če zaviralce monoaminooksidaze zamenjate s tianeptinom, mora biti vmes dvotedensko obdobje izpiranja. Če tianeptin zamenjate z zaviralci monoaminooksidaze, zadostuje 24-urno izpiranje.

- Hiponatriemija
Ob uporabi tianeptina so poročali o hiponatriemiji, verjetno zaradi sindroma neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH). O večini primerov so poročali pri starejših, še posebno ob prisotni nedavni anamnezi oz. stanju s povečanim tveganjem za nastanek spremenjenega ravnovesja tekočin. Previdnost je potrebna pri bolnikih z zvečanim tveganjem za hiponatriemijo, kot so starejši, bolniki s cirozo, dehidrirani bolniki, ali tisti, ki se zdravijo z diuretiki.
- Zdravilo vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.
- Vsebnost natrija
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.
- **Uporaba pri otrocih in mladostnikih**
Tianeptin ni priporočljiv za zdravljenje depresije pri bolnikih, mlajših od 18 let, ker varnost in učinkovitost tianeptina pri tej starostni skupini nista bili dokazani. V kliničnih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z drugimi antidepresivi, so bolj pogosto opažali s samomorom povezano vedenje (poskus samomora ali samomorilne misli) in sovražnost (pretežno agresija, nasprotovanje in jeza) kot pri tistih, zdravljenih s placebom.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Odsvetovane kombinacije

- Kombinacija z ireverzibilnimi zaviralci monoaminoksidaze (iproniazidom): tveganje kolapsa srčnožilnega sistema ali paroksizmalne hipertenzije, hipertermije, konvulzij in smrti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

V študiji peri- in postnatalnega razvoja pri podganah so opazili povečanje izgub po implantaciji in kotitvi pri odmerkih toksičnih za breje samice (glejte poglavje 5.3).

Podatkov o uporabi tianeptina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti).

Uporabi tianeptina se je zato med nosečnostjo, ne glede na teden nosečnosti, bolje izogibati.

Med nosečnostjo je priporočljivo vzdrževati ustrezno psihično ravnovesje. Če je tianeptin potreben za zagotovitev tega ravnovesja, je treba začeti ali nadaljevati zdravljenje v potrebnem odmerku skozi nosečnost, če je mogoče kot samostojno zdravljenje. Pri spremljanju novorojenčka je treba upoštevati farmakološki profil molekule.

Dojenje

Pri podganah so opazili motnje laktacije pri odmerkih toksičnih za breje samice (glejte poglavje 5.3). Triciklični antidepresivi se izločajo v materino mleko, zato dojenje med zdravljenjem ni priporočljivo.

Plodnost

Študija plodnosti pri podganah je pokazala zmanjšanje sposobnosti razmnoževanja (povečanje izgub pred implantacijo) pri odmerkih toksičnih za breje samice (glejte poglavje 5.3).

Klinični podatki pri ljudeh niso na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Coaxil ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih lahko pride do zmanjšane pozornosti. Bolnike, ki vozijo ali upravljajo s stroji, je potrebno opozoriti na tveganje za pojav zaspanosti. Te dejavnosti zato na začetku zdravljenja za določeno obdobje niso dovoljene (odvisno od posameznega bolnika).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Neželeni učinki tianeptina, o katerih so poročali v kliničnih študijah, so bili blagi. Večinoma so se pojavljali siljenje na bruhanje, zaprtje, bolečina v trebuhu, zaspanost, glavoboli, suha usta in omotica.

Tabelarični pregled neželenih učinkov:

O naslednjih neželenih učinkih so poročali v kliničnih študijah in/ali ob uporabi tianeptina v obdobju trženja in ti so navedeni po naslednji pogostnosti: zelo pogosti (> 1/10), pogosti (> 1/100, < 1/10), občasni (> 1/1000, < 1/100), redki (> 1/10 000, < 1/1000), zelo redki (< 1/10 000), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Razred organskega sistema	Pogostnost	Sprejeti izraz
Presnovne in prehranske motnje	<i>Pogosti</i>	anoreksija
	<i>Neznani*</i>	hiponatremija
Psihiatrične motnje	<i>Pogosti</i>	nočna mora
	<i>Občasni</i>	zloraba zdravila in odvisnost, zlasti pri osebah, mlajših od 50 let z anamnezo odvisnosti od alkohola ali zdravil
	<i>Neznani*</i>	med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja s tianeptinom so bili opaženi primeri razmišljanja o samomoru in samomorilno obnašanje (glejte poglavje 4.4) stanje zmedenosti, halucinacije
Bolezni živčevja	<i>Pogosti</i>	nespečnost
		zaspanost
		omotica
		glavobol
		omedlevica
		tremor
	<i>Neznani*</i>	ekstrapiramidalna motnja
		diskinezija
Srčne bolezni	<i>Pogosti</i>	tahikardija
		ekstrasistole
		bolečine v prsih
Žilne bolezni	<i>Pogosti</i>	vročinski obliv
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<i>Pogosti</i>	dispneja
Bolezni prebavil	<i>Pogosti</i>	gastralgija
		bolečina v trebuhu
		suha usta
		siljenje na bruhanje

		bruhanje
		zaprtje
		flatulenca
Bolezni kože in podkožja	<i>Občasni</i>	makulopapularni ali eritematozni izpuščaj
		srbenje
		urtikarija
	<i>Neznani*</i>	akne
		bulozni dermatitis v izjemnih primerih
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<i>Pogosti</i>	mialgija
		bolečina v ledvenem delu hrbta
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>Pogosti</i>	astenija
		občutek cmoka v grlu
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<i>Neznani*</i>	zvišane vrednosti jetrnih encimov
		hepatitis, lahko hud v izjemnih primerih

* izkušnje iz postmarketinške uporabe

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, tel: +386 (0)8 2000 500, faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem tianeptina (največja količina je bila 2250 mg v enkratnem odmerku) kažejo na naslednje znake in simptome, ki vključujejo stanje zmedenosti, konvulzije, zaspanost, suha usta in dihalno stisko, predvsem kadar je bilo jemanje tianeptina povezano z alkoholom.

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno zdravljenje prekiniti in bolnika skrbno spremljati.

- Izpiranje želodca se lahko izvede, če je bilo zdravilo zaužito manj kot 2 uri pred obravnavo v bolnišnici. Če je interval daljši, se lahko da aktivno oglje.
- Spremljanje delovanja srca, dihal, presnove in ledvic
- Simptomatično zdravljenje vseh kliničnih pojavov, še posebno asistirana ventilacija in odprava presnovnih in ledvičnih motenj.

Specifični antidot tianeptina ni poznan.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki, drugi antidepresivi, oznaka ATC: N06AX14

Mehanizem delovanja

Tianeptin je antidepresiv.

Pri živalih ima tianeptin naslednje značilnosti:

- poveča spontano delovanje piramidnih celic v hipokampusu in pospeši njihovo regeneracijo po funkcionalni inhibiciji;
- poveča hitrost ponovnega privzema serotonina v nevrone korteksa in hipokampusa.

Tianeptin *in vitro* nima afinitete za monoaminergične receptorje in ne zavira ponovnega privzema 5-hidroksitriptamina, noradrenalina ali dopamina. Tianeptin naj bi uravnaval sinaptični glutamatni živčni prenos.

Točen prispevek vsakega učinka k antidepresivnemu delovanju ni znan.

Klinična učinkovitost in varnost

Da bi proučili kratkoročno učinkovitost tianeptina pri veliki depresivni motnji pri odraslih, so izvedli štiri s placebom nadzorovana preskušanja, eno s stalnimi odmerki (37,5 mg, 75 mg), dve z možnim povečanjem ali zmanjšanjem odmerka (začetni odmerek 37,5 mg in nato 25 mg, 37,5 mg ali 50 mg) ter eno pri starejših bolnikih (311 bolnikov starih 65 let in več; ~ 100 bolnikov v vsakem kraku zdravljenja, vključno z ~ 20 bolniki nad 75 let v vsakem kraku) z možnim povečanjem odmerka po 2 tednih zdravljenja glede na izboljšanje pri bolniku (25 mg nato 25 mg ali 50 mg). Primarni opazovani dogodek v študijah pri odraslih je bila sprememba v skupnem seštevku po MADRS lestvici od izhodišča tako pri preskušanjih s stalnim odmerkom kot s prilagodljivimi odmerki.

Na koncu zdravljenja (po 6 tednih) so statistično značilno učinkovitost tianeptina dokazali v dveh preskušanjih s prilagodljivimi odmerki, ne pa v preskušanju s stalnim odmerkom. V eni od študij je nadzor z učinkovino, imipraminom, pokazal občutljivost analize.

V študiji pri starejših bolnikih (preskušanje z možnostjo povečanja odmerka) so po 8 tednih zdravljenja dokazali pomembno učinkovitost tianeptina glede na primarni izid (sprememba HAMD seštevka od izhodišča). Nadzor z učinkovino, escitalopramom, v tem preskušanju je pokazal občutljivost analize.

Ohranjanje antidepresivne učinkovitosti so ovrednotili v preskušanju o preprečevanju recidivov in ponovitev bolezni. Bolnike, ki so se odzivali na odprto 6-tedensko akutno zdravljenje s tianeptinom v prilagodljivem odmerku od 2 tableti do 4 tablete (25 do 50 mg/dan) glede na presojo raziskovalca, so naključno razvrstili v skupino, ki je prejela tianeptin, ali skupino, ki je prejela placebo, nadaljnjih 16,5 mesecev. Dokazali so, da je tianeptin statistično značilno učinkovitejši kot placebo ($P < 0,001$) glede primarnega izida, preprečevanja recidivov ali ponovitev depresije, merjenega s časom do recidiva ali ponovitve bolezni. Pojavnost recidivov med 6-mesečnim dvojno slepim spremljanjem je znašala 6 % za tianeptin oziroma 22 % za placebo. Pojavnost recidivov ali ponovitev bolezni med 18-mesečnim dvojno slepim spremljanjem je znašala 16 % za tianeptin oziroma 36 % za placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absorpcija v prebavilih je hitra in popolna.

Porazdelitev

Porazdelitev je hitra, spremlja jo 94-odstotna stopnja vezave na beljakovine, pretežno na albumin.

Biotransformacija

Tianeptin se obsežno presnavlja v jetrih, in sicer predvsem z beta oksidacijo in ne preko citokroma P450. Njegov glavni presnovek je aktivna pentanojska kislina (MC5), ki ima manjšo učinkovitost kot tianeptin.

Izločanje

Za izločanje tianeptina je značilna kratka končna razpolovna doba 3 ure. Večina presnovkov se iz telesa odstranjuje skozi ledvice.

Starejši, zelo stari in krhki bolniki

Po enkratnem in ponavljajočem se odmerjanju so se pri starejših bolnikih v primerjavi z mlajšimi bolniki koncentracije tianeptina povečale za 30 %, koncentracije MC5 pa so se podvojile (glejte poglavje 4.2).

Pri zelo starih (87 ± 5 let) in krhkih (45 ± 9 kg) bolnikih so po enkratnem odmerjanju opazili značilno povečanje C_{max} in AUC tianeptina ter MC5 (glejte poglavje 4.2).

Bolniki s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 19 ml/min)

Po enkratnem in ponavljajočem se odmerjanju ostane farmakokinetika tianeptina nespremenjena, AUC MC5 pa je približno dvakrat večja (glejte poglavje 4.2).

Bolniki s hudo cirozo jeter (lestvica Child Pugh, razred C)

Tako AUC tianeptina kot AUC MC5 sta po odmerku 12,5 mg večja kot pri odraslih bolnikih z depresijo (glejte poglavje 4.2).

Pri blažjih oblikah ciroze, kot tudi pri kroničnih odvisnikih od alkohola, so spremembe farmakokinetičnih parametrov zanemarljive (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij genotoksičnosti in kancerogenosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri običajni študiji plodnosti so opazili povečanje izgub pred implantacijo pri odmerkih toksičnih za breje samice (45 mg/kg/dan - približno 12-kratni odmerek pri človeku na osnovi telesne površine). Tianeptin pri podganah in zajcih ni bil teratogen.

V študiji peri- in postnatalnega razvoja pri podganah so opazili motnje laktacije pri samicah ter povečanje izgub po implantaciji in kotitvi pri odmerkih toksičnih za breje samice (45 mg/kg/dan - približno 12-kratni odmerek pri človeku na osnovi telesne površine).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Tabletno jedro:

manitol
koruzni škrob
smukec
magnezijev stearat

Obloga tablete:

etilceluloza
glicerilmonooleat
povidon
natrijev karmelozat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
saharoza
polisorbat 80
natrijev hidrogenkarbonat
beli vosek
titanov dioksid (E171)
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z 90 tabletami (3 x 30 tablet) v aluminijastih/polivinilkloridnih, toplotno zavarjenih pretisnih omotih.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Servier Pharma d.o.o., Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/96/00403/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. 6. 1996

Datum zadnjega podaljšanja: 6. 2. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29. 8. 2019