

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

COAXIL, 12,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sacharoza w ilości 23,946 mg/tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Biała, owalna tabletki powlekana.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tianeptyna jest wskazana w leczeniu zespołów depresyjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecaną dawką jest 1 tabletki (12,5 mg) 3 razy na dobę (rano, w środku dnia i wieczorem), przed posiłkami.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Ustalono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tianeptyny u pacjentów z depresją w podeszłym wieku (≥ 65 lat), patrz punkt 5.1. Nie wymaga się dostosowania dawki w zależności od wieku.

U wątlých, szczupłych pacjentów w podeszłym wieku (o masie ciała < 55 kg) dawka powinna wynosić 2 tabletki na dobę (patrz punkt 5.2).

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 19 ml/min) dawka powinna wynosić 2 tabletki na dobę (patrz punkt 5.2).

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z ciężką marskością wątroby (klasa C wg Childa-Pugha) dawka powinna wynosić 2 tabletki na dobę (patrz punkt 5.2).

Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania u pacjentów z uzależnieniem alkoholowym, z łagodną lub umiarkowaną marskością albo bez marskości wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tianeptyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Coaxil jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- u dzieci w wieku poniżej 15 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa. Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji do czasu wystąpienia poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu do placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne. W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i w przypadku zmiany dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Tak jak w przypadku każdego leku psychotropowego, podczas leczenia tianeptyną należy unikać spożywania alkoholu.

Gdy konieczne jest znieczulenie ogólne, należy powiadomić lekarza anestezjologa o stosowaniu tianeptyny. Lek należy odstawić na 24-48 godzin przed planowaną operacją.

W przypadkach zabiegów nagłych, należy uważnie obserwować pacjenta w okresie pooperacyjnym. Tak jak wszystkie leki psychotropowe produktu Coaxil nie należy odstawiać nagle. Dawkę należy zmniejszać stopniowo przez 7 do 14 dni.

Pacjentów z uzależnieniem od leków lub alkoholu w wywiadzie należy bardzo dokładnie obserwować w celu uniknięcia zwiększania dawki.

Nie należy przekraczać zalecanych dawek.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tianeptyny z inhibitorami MAO: leczenie tianeptyną można rozpocząć po upływie 14 dni od zakończenia terapii inhibitorami MAO.

Tianeptynę należy odstawić 24 godziny przed zastosowaniem inhibitora MAO.

Produkt Coaxil zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy lub niedoborem sacharazy i izomaltazy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Zawartość sodu

Ten produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkę powlekanej, co oznacza, że jest w zasadzie wolny od sodu.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Tianeptyna nie jest zalecana w leczeniu depresji u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, ponieważ w tej grupie wiekowej nie zostało ustalone bezpieczeństwo stosowania i skuteczność. W toku prób klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie, której podawano placebo.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Skojarzenia niezalecane

- Nie należy stosować tianeptyny z nieodwracalnymi inhibitorami MAO (iproniazyd) ze względu na ryzyko wystąpienia zapaści krążeniowej, napadowego nadciśnienia tętniczego, hipertermii, drgawek, zgonu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W badaniu dotyczącym okresu około- i poporodowego u szczurów obserwowano zwiększoną częstość poronień i utraty młodych po urodzeniu po zastosowaniu dawki toksycznej dla matki (patrz punkt 5.3). Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 zakończonych ciąży) dotyczące stosowania tianeptyny u kobiet w okresie ciąży.

Zaleca się unikanie stosowania tianeptyny w jakimkolwiek okresie ciąży.

Jest korzystne, aby kobieta podczas ciąży zachowywała równowagę psychiczną. Jeśli z tego względu leczenie tianeptyną jest konieczne, terapię powinno się rozpocząć lub kontynuować przez całą ciążę stosując niezbędną dawkę, jeżeli to możliwe w monoterapii. Monitorując noworodka należy wziąć pod uwagę farmakologiczny profil substancji czynnej.

Karmienie piersią

U szczurów, po zastosowaniu dawki toksycznej dla samic, obserwowano zaburzenie wydzielania mleka (patrz punkt 5.3). Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne są wydzielane do mleka matki, dlatego nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia.

Płodność

U szczurów, po zastosowaniu dawki toksycznej dla samic, badanie dotyczące płodności wykazało zmniejszoną zdolność rozrodczą (zwiększoną częstość utraty zarodków przed implantacją), patrz punkt 5.3.

Brak dostępnych klinicznych danych u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

U niektórych pacjentów może wystąpić zaburzenie sprawności psychomotorycznej. Należy więc zwrócić uwagę kierowcom i operatorom maszyn na możliwość wystąpienia senności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych tianeptyny mają łagodne nasilenie. Są to głównie nudności, zaparcia, ból brzucha, senność, bóle głowy, uczucie suchości błony śluzowej jamy ustnej i zawroty głowy.

Wykaz działań niepożądanych przedstawiony w tabeli

Podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu tianeptyny do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane, które zaszerogowano według następującej częstości występowania:

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Zalecane określenie
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<i>Często</i>	Jadłowstręt
	<i>Częstość nieznana*</i>	Hiponatremia
Zaburzenia psychiczne	<i>Często</i>	Koszmary senne
	<i>Niezbyt często</i>	Nadużywanie i uzależnienie od leku, w szczególności u osób w wieku poniżej 50 lat z uzależnieniem od alkoholu lub leków w wywiadzie
	<i>Częstość nieznana*</i>	Podczas leczenia tianeptyną lub wkrótce po jej odstawieniu (patrz punkt 4.4) zgłaszano przypadki myśli lub zachowań samobójczych Stan splątania, omamy
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Często</i>	Bezsenna
		Senność
		Zawroty głowy
		Ból głowy
		Omdlenie
		Drżenia
	<i>Częstość nieznana*</i>	Zaburzenia pozapiramidowe Dyskinezy
Zaburzenia serca	<i>Często</i>	Tachykardia
		Skurcze dodatkowe
		Ból w klatce piersiowej
Zaburzenia naczyniowe	<i>Często</i>	Uderzenia gorąca

Zaburzenia układu oddechowego	<i>Często</i>	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Często</i>	Ból żołądka
		Ból brzucha
		Uczucie suchości błony śluzowej jamy ustnej
		Nudności
		Wymioty
		Zaparcia
		Wzdęcia
Zaburzenia skóry	<i>Niezbyt często</i>	Wysypka grudkowo-plamista lub rumieniowa
		Świąd
		Pokrzywka
	<i>Częstość nieznana*</i>	Trądzik
		W wyjątkowych przypadkach zapalenie pęcherzowe skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	<i>Często</i>	Ból mięśniowy
		Ból lędźwiowy
Zaburzenia ogólne	<i>Często</i>	Osłabienie
		Uczucie ściśniętego gardła
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<i>Częstość nieznana*</i>	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
		Zapalenie wątroby, które w wyjątkowych przypadkach może być ciężkie

*Doświadczenie po wprowadzeniu leku do obrotu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Doświadczenie dotyczące przedawkowania tianeptyny (maksymalna dawka leku zażyta jednorazowo wynosiła 2 250 mg) wskazywało na następujące objawy przedmiotowe i podmiotowe: stan splątania,

drgawki, senność, suchość błony śluzowej jamy ustnej i niewydolność oddechowa, głównie wtedy, kiedy tianeptynę przyjęto z alkoholem.

Leczenie

We wszystkich przypadkach przedawkowania należy natychmiast przerwać leczenie i uważnie obserwować pacjenta.

- Płukanie żołądka można przeprowadzić, jeśli lek został przyjęty nie więcej niż 2 godziny wcześniej przed hospitalizacją. Można podać węgiel aktywny.
- Monitorowanie czynności serca, czynności oddechowej, nerek i parametrów metabolicznych.
- W razie wystąpienia jakichkolwiek objawów klinicznych, należy stosować leczenie objawowe, zwłaszcza wspomaganie oddychania, korekcję czynności nerek i zaburzeń metabolicznych.

Swoista odtrutka dla tianeptyny nie jest znana.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwdepresyjne.

Kod ATC: N06AX14.

Mechanizm działania

Tianeptyna jest lekiem przeciwdepresyjnym.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono następujące właściwości tianeptyny:

- tianeptyna pobudza aktywność elektryczną komórek piramidowych w hipokampie oraz przyspiesza odzyskanie przez nie aktywności po funkcjonalnym zahamowaniu;
- tianeptyna zwiększa wychwyt zwrotny serotoniny w neuronach kory mózgowej oraz hipokampa;
- *in vitro* tianeptyna nie wykazuje powinowactwa do receptorów monoaminergicznych ani nie ma hamującego wychwyty serotoniny (5-HT), noradrenaliny (NA) ani dopaminy (DA). Tianeptyna może modulować synaptyczną neurotransmisję glutaminergiczną.

Dokładny udział każdego z tych działań w aktywności przeciwdepresyjnej jest nieznany.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono cztery kontrolowane placebo badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby oceniające krótkoterminową skuteczność tianeptyny w dużym zaburzeniu depresyjnym u dorosłych: jedno ze stałymi dawkami (37,5 mg, 75 mg), dwa badania - z możliwością zwiększania lub zmniejszania dawki (dawka początkowa 37,5 mg a następnie 25, 37,5 lub 50 mg) oraz jedno badanie u pacjentów w podeszłym wieku (311 pacjentów w wieku 65 lat i starszych; około 100 pacjentów w każdym ramieniu terapeutycznym, w tym po około 20 pacjentów w wieku powyżej 75 lat w każdym ramieniu) z ewentualnym zwiększaniem dawki w zależności od poprawy klinicznej po 2 tygodniach leczenia (25 mg a następnie 25 mg lub 50 mg). W badaniach u osób dorosłych pierwszym punktem końcowym była zmiana punktacji całkowitej w skali MADRS względem wartości wyjściowych, zarówno w badaniach ze stałą, jak i zmienną dawką.

Po zakończeniu leczenia (6 tygodni) wykazano istotną skuteczność tianeptyny w dwóch badaniach z możliwością dostosowania dawki, ale nie w badaniu z zastosowaniem stałej dawki. W jednym z badań zastosowano imipraminę, jako aktywną kontrolę, i wykazano czułość testu.

W badaniu u osób w podeszłym wieku (z ewentualnym zwiększaniem dawki) po 8 tygodniach leczenia wykazano istotną skuteczność tianeptyny w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (zmiana punktacji całkowitej w skali HAMD względem wartości wyjściowych). Zastosowanie w tym badaniu escytalopramu, jako aktywnej kontroli, wykazało czułość testu.

Utrzymanie skuteczności przeciwdepresyjnej tianeptyny oceniano w badaniu zapobiegania nawrotom w obrębie danej fazy chorobowej (*relapse*) i kolejnego epizodu depresji (*recurrence*). Pacjentów z odpowiedzią na 6-tygodniową ostrą fazę leczenia tianeptyną w badaniu otwartym, w zmiennych dawkach dobowych od 2 do 4 tabletek (25 do 50 mg/dobę) zgodnie z oceną badacza, w sposób losowy przydzielano do grupy przyjmującej tianeptynę lub placebo przez 16,5 miesiąca. Tianeptyna wykazała statystycznie znamienne przewagę nad placebo ($p < 0,001$) w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego - zapobieganiu nawrotom typu *relapse* lub *recurrence*, mierzonymu czasem do wystąpienia nawrotu typu *relapse* lub *recurrence*. Częstość nawrotów typu *relapse* podczas 6-miesięcznej obserwacji w warunkach podwójnie ślepej próby wyniosła w grupach tianeptyny i placebo odpowiednio 6% i 22%. Częstość nawrotów typu *relapse* lub *recurrence* podczas 18-miesięcznej obserwacji w warunkach podwójnie ślepej próby wyniosła odpowiednio 16% i 36%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie w przewodzie pokarmowym jest szybkie i całkowite, wpływ pokarmu jest nieistotny.

Dystrybucja

Dystrybucja jest szybka. Lek wiąże się z białkami w około 94%, głównie z albuminami.

Metabolizm

Tianeptyna jest w bardzo dużym stopniu metabolizowana w wątrobie, głównie w procesie β -oksydacji, nie ulega biotransformacji przy udziale cytochromu P450. Głównym metabolitem jest czynny kwas pentanowy (MC5), substancja słabiej działająca niż tianeptyna.

Eliminacja

Eliminacja tianeptyny charakteryzuje się krótkim okresem półtrwania wynoszącym 3 godziny, większość metabolitów jest wydalana z moczem.

Pacjenci w podeszłym wieku, w bardzo podeszłym wieku oraz wątli pacjenci

U pacjentów w podeszłym wieku stężenia tianeptyny były zwiększone o 30%, a stężenia MC5 były około dwukrotnie zwiększone po pojedynczym i wielokrotnym podaniu, w porównaniu do młodszych osób (patrz punkt 4.2).

U pacjentów w bardzo podeszłym wieku (87 ± 5 lat) oraz wątłych pacjentów (o masie ciała $45 \text{ kg} \pm 9 \text{ kg}$) obserwowano istotne zwiększenie wartości C_{max} i AUC dla tianeptyny oraz MC5 po pojedynczym podaniu leku (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny $< 19 \text{ ml/min}$)

Po pojedynczym i wielokrotnym podaniu właściwości farmakokinetyczne tianeptyny są niezmienione, ale wartość AUC dla MC5 jest około dwukrotnie zwiększona (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z ciężką marskością wątroby (klasa C wg Childa-Pugha)

Wartości AUC dla tianeptyny oraz dla MC5 po podaniu dawki 12,5 mg są zwiększone w porównaniu do wartości u dorosłych pacjentów z depresją (patrz punkt 4.2).

W przypadku łagodnej marskości wątroby, takiej jak u osób uzależnionych od alkoholu, wpływ na parametry farmakokinetyczne jest nieistotny (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W konwencjonalnym badaniu dotyczącym płodności obserwowano zwiększoną częstość utraty zarodków przed implantacją po zastosowaniu dawki toksycznej dla samic wynoszącej 45 mg/kg mc./dobę (około 12 razy większej od dawki dla ludzi, ustalonej względem powierzchni ciała). Tianeptyna nie działała teratogennie na szczury ani króliki.

W badaniu dotyczącym okresu około- i poporodowego u szczurów obserwowano zaburzenie wydzielania mleka oraz zwiększoną częstość poronień i utraty młodych po urodzeniu po zastosowaniu dawki toksycznej dla samic wynoszącej 45 mg/kg mc./dobę (około 12 razy większej od dawki dla ludzi, ustalonej względem powierzchni ciała).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Substancje pomocnicze:

skrobia kukurydziana,
mannitol,
magnezu stearynian,
talk.

Otoczka:

etyloceluloza,
monooleinian glicerolu,
powidon,
sól sodowa karboksymetylocelulozy,
krzemionka koloidalna bezwodna,
talk,
sacharoza,
polisorbat 80,
tytanu dwutlenek (E171),
sodu wodorowęglan,
wosk pszczeli biały.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowania po 30 (2 blistry po 15 sztuk lub 1 blister po 30 sztuk), 60 (2 blistry po 30 sztuk), 90 (5 blistrów po 18 sztuk lub 3 blistry po 30 sztuk) oraz 108 (6 blistrów po 18 sztuk) tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/3702

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 sierpnia 1995 r.

Data ostatniego przedłużenia do obrotu: 21 października 2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15/02/2018