

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Coaxil[®], 12,5 mg, obložena tableta

INN: tianeptin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna obložena tableta sadrži:

tianeptin (tianeptin-natrijum)12,5 mg

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

saharoza.....23,946 mg

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložena tableta.

Ovalne, bikonveksne, obložene tablete bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lečenje epizoda depresije major.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli:

Preporučena doza je 1 tableta (12,5 mg) tri puta dnevno (ujutro, u podne i uveče), pre glavnih obroka.

Posebne populacije

Starije osobe

Efikasnost i bezbednost tianeptina utvrđene su kod starijih pacijenata koji boluju od depresije (≥ 65 godina) (videti odeljak 5.1). Dozu nije potrebno prilagođavati prema starosnoj dobi.

Kod starijih pacijenata krhe konstitucije (< 55 kg), dozu treba smanjiti na 2 tablete dnevno (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina $CL_{CR} < 19$ ml/min), dozu treba smanjiti na 2 tablete dnevno (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa teškom cirozom jetre (Child Pugh C stadijum bolesti), dozu treba smanjiti na 2 tablete dnevno (videti odeljak 5.2).

Kod hroničnih alkoholičara sa blagom ili umerenom cirozom jetre, ili bez ciroze jetre nije potrebno da se prilagođava doza (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene tianeptina nisu utvrđene kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nije utvrđena. Nema dostupnih podataka o primeni kod dece (videti odeljak 4.4).

Način primene

Oralna primena.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Deca i adolescenti mlađi od 15 godina.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Suicid/suicidne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija je povezana sa rizikom od pojave suicidalnih ideja, agresije prema sebi i suicida (suicidalnog ponašanja). Ovaj rizik perzistira sve do postizanja značajnije remisije. Kliničko poboljšanje se može postići tek posle više nedelja terapije, pa se pacijenti do postizanja poboljšanja moraju pažljivo nadgledati. Kliničko iskustvo pokazuje da se rizik od suicida može povećati na samom početku terapije.

Pacijenti koji su već pokazali suicidalno ponašanje ili ispoljili značajne suicidalne ideje pre početka terapije imaju veći rizik pojave suicidalnih ideja i moraju biti predmet posebno strogog nadgledanja tokom terapije. Meta analiza placebo kontrolisanih kliničkih istraživanja o upotrebi antidepresiva kod odraslih pacijenata koji su ispoljavali psihijatrijske poremećaje je pokazala povećanje rizika od pojave suicidalnog ponašanja kod pacijenata mlađih od 25 godina, koji su primali antidepresive, nasuprot onih koji su primali placebo. Depresivni pacijenti, a naročito oni sa povećanim rizikom od suicidalnog ponašanja, moraju se pažljivo nadgledati, posebno na početku terapije i tokom promena doze.

Pacijenti (i ljudi iz njihovog okruženja) moraju biti obavešteni o potrebi da paze na pogoršanje stanja, pojavu suicidalnih ideja ili ponašanja i sve abnormalne promene ponašanja i da u tom slučaju odmah potraže savet lekara.

Pre operacije koja iziskuje opštu anesteziju, informisati anesteziologa o terapiji, i prestati sa uzimanjem leka 24 do 48 sati pre operacije.

Ukoliko se radi o hitnom slučaju, operacija se ipak može izvesti bez perioda ukidanja leka; uraditi preoperativni monitoring.

Kao kod svih psihotropnih lekova, ukoliko se terapija treba prekinuti, dozu treba postepeno smanjivati u periodu od 7 do 14 dana.

Kao i kod svih psihotropnih lekova, primena ovog leka sa alkoholnim pićima ili lekovima koji sadrže alkohol se ne preporučuje.

Potrebno je posebno praćenje pacijenata kod kojih je u istoriji bolesti zabeležena zavisnost od lekova ili alkohola kako bi se sprečilo povećavanje dnevne doze.

Preporučena dnevna doza se ne sme prekoračivati.

Kombinacija sa MAOI nije preporučljiva (videti odeljak 4.5). Neophodno je obezbediti slobodan interval:

- od 2 nedelje ukoliko se tianeptin koristi kao zamena za MAOI.
- od 24 časa ukoliko se MAOI koristi kao zamena za tianeptin.

Ovaj lek sadrži saharozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharaze-izomaltaze, ne smeju koristiti ovaj lek.

Nivo natrijuma

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

Pedijatrijska populacija

Upotreba kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina je kontraindikovana (videti odeljak 4.3). U kliničkim studijama sa decom i adolescentima, koji su primali druge antidepresivne lekove, sklonost ka suicidu

(pokušaj suicida ili suicidalne ideje) i neprijateljsko ponašanje (naročito agresija, protivljenje i bes) bili su češće primećivani u poređenju sa placebo. Međutim, ako je terapija klinički neophodna, pacijent mora biti pažljivo praćen da bi se primetili svi simptomi suicidalnog ponašanja. Takođe, nema dugoročnih podataka o bezbednosti kod dece i adolescenata u pogledu uticaja na rast, seksualno sazrevanje i kognitivni i bihevioralni razvoj.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kombinacije koje se ne preporučuju:

- ireverzibilni MAOI (iproniazid): zbog rizika od kardiovaskularnog kolapsa ili paroksizmalne hipertenzije, hipertermije, konvulzija, smrti.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rast post-implantacijskih i post-natalnih gubitaka je primećen u peri- i post-natalnim studijama na pacovima pri toksičnim dozama po majku (videti odeljak 5.3).

Nema podataka ili su podaci o primeni tianeptina kod trudnica ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća).

Održavanje dobrog psihičkog stanja trudnice je poželjno tokom trajanja trudnoće. Ako je medikamentozna terapija neophodna da bi se obezbedilo takvo stanje, trudnici mora biti uvedena ili nastavljena terapija efektivnom dozom tokom celog trajanja trudnoće i to ako je moguće monoterapija.

Uzimajući u obzir ove podatke, preporučuje se izbegavanje uzimanja tianeptina tokom trudnoće. Ako je neophodno da se tokom trudnoće uvede ili nastavi terapija tianeptinom, prilikom praćenja novorođenčeta treba uzeti u obzir farmakološki profil leka.

Dojenje

Disfunkcija lučenja mleka je primećena kod pacova pri primeni doza toksičnih po majku (videti odeljak 5.3). Triciklični antidepresivi se izlučuju preko mleka, stoga se ne preporučuje dojenje tokom trajanja terapije.

Plodnost

Studija na pacovima je pokazala smanjenu mogućnost za reprodukciju kod ženki (povećanje u gubicima pre implantacije) pri toksičnim dozama (videti odeljak 5.3)

Nema raspoloživih kliničkih podataka kod ljudi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Može dovesti do smanjenja budnosti kod pojedinih pacijenata. Osobama koje voze i upravljaju mašinama treba skrenuti pažnju na mogućnost nastanka smanjenja pažnje i pospanosti tokom upotrebe ovog leka.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Neželjeni efekti prijavljeni tokom primene tianeptina u kliničkim ispitivanjima su blagog intenziteta. Uglavnom uključuju mučninu, konstipaciju, abdominalni bol, pospanost, glavobolju, suva usta i vrtoglavicu.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Sledeća neželjena dejstva primećena su tokom kliničkih ispitivanja i/ili u postmarketinškom praćenju tianeptina, a rangirana su prema učestalosti korišćenjem sledeće konvencije:

veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena dejstva
Poremećaji metabolizma i ishrane	Često	Anoreksija
	Nepoznato*	Hiponatrijemija
Psihijatrijski poremećaji	Često	Noćne more

	Povremeno	Zloupotreba i zavisnost, posebno kod pacijenata mlađih od 50 godina sa zabeleženom zavisnošću od lekova ili alkohola u anamnezi
	Nepoznato*	Slučajevi suicidalnih ideja ili ponašanja su prijavljeni tokom terapije tianeptinom ili ubrzo po obustavljanju terapije (pogledati odeljak 4.4) Konfuzija, halucinacije
Poremećaji nervnog sistema	Često	Nesanica
		Pospanost
		Vrtoglavica
		Glavobolja
		Nesvestica
	Tremor	
Nepoznato*	Ekstrapiramidalni poremećaji Nevoljni pokreti	
Kardiološki poremećaji	Često	Tahikardija Ekstrasistole Perikardijalni bol
Vaskularni poremećaji	Često	Naleti vrućine
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Često	Dispneja
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Grčevi
		Abdominalni bol
		Suva usta
		Mučnina
		Povraćanje
		Konstipacije
Flatulencija		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Povremeno	Makulo-papularni ili eritematozni osip
		Pruritus
		Urtikarija
	Nepoznato*	Akne Bulozne promene u izuzetnim slučajevima
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Često	Mijalgija Bol u leđima
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene leka	Često	Astenija Osećaj „knedle” u grlu
Hepatobilijarni poremećaji	Nepoznato*	Povišeni enzimi jetre Hepatitis koji u izuzetnim slučajevima može biti težak

*Podaci iz post-marketinškog praćenja leka

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Iskustvo sa akutnom intoksikacijom tianeptinom (maksimalna količina: 2250 mg uzetih odjednom) je uglavnom pokazalo poremećaje budnosti, koji čak mogu uključivati komu, naročito u slučajevima višestruke intoksikacije.

Terapija

Nema poznatog specifičnog antidota za tianeptin. U slučajevima akutne intoksikacije treba primeniti simptomatsku terapiju i pratiti pacijenta. Preporučljivo je praćenje u specijalizovanom okruženju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali antidepresivi

ATC šifra: N06AX14

Mehanizam delovanja

Tianeptin je antidepresiv.

Tianeptin ima sledeće karakteristike prilikom primene kod životinja:

- povećava spontanu aktivnost piramidalnih ćelija u hipokampusu i ubrzava njihov oporavak posle funkcionalne inhibicije,
- povećava nivo ponovnog preuzimanja serotonina u korteksu i hipokampusu.

In vitro, tianeptin ne pokazuje afinitet ka monoaminergičkim receptorima i ne inhibira ponovno preuzimanje serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) ili dopamina (DA). Tianeptin može modulirati sinaptičku glutamatergičnu neuro-transmisiju.

Specifičan doprinos svakog efekta antidepresivnoj aktivnosti nije poznat.

Klinička efikasnost i bezbednost

Četiri dvostruko-slepe placebo kontrolisane studije su izvedene kako bi se ispitala kratkoročna efikasnost tianeptina kod depresije major kod odraslih, jedna sa fiksnom dozom (37,5 mg, 75 mg) i dve sa mogućim povećanjem ili smanjenjem doze (inicijalna doza 37,5 mg, zatim 25 mg, 37,5 mg ili 50 mg), kao i jedna kod starijih pacijenata (311 pacijenata starijih od 65 godina; oko 100 pacijenata u svakoj od terapijskih grupa, uključujući oko 20 pacijenata starijih od 75 godina u svakoj terapijskoj grupi) sa potencijalnim povećanjem doze prema poboljšanjima pacijenta nakon 2 nedelje terapije (25 mg, zatim 25 mg ili 50 mg). Kod studija na odraslima, primarni ishod je bila promena u ukupnom MADRS skoru u odnosu na početne vrednosti za ispitivanje sa fiksnim i fleksibilnim dozama.

Na kraju ispitivanja (6 nedelja), efikasnost tianeptina je bila signifikantna u dva ispitivanja sa fleksibilnim dozama ali ne i u ispitivanju sa fiksnim dozama. Tokom ispitivanja, imipramin, korišćen kao aktivni komparator, je pokazao osetljivost ispitivanja.

Kod ispitivanja na starijim pacijentima (ispitivanje sa potencijalnim povećanjem doze), nakon 8 nedelja terapije, signifikantna efikasnost tianeptina je prikazana na primarnom ishodu (promena ukupnog HAMD skora u odnosu na početne vrednosti). Korišćena aktivna kontrola, escitalopram, je pokazala osetljivost ispitivanja.

Održavanje antidepresivne aktivnosti je procenjeno putem ispitivanja prevencije relapsa i ponovne pojave. Pacijenti za koje su istraživači smatrali da su odgovorili na terapiju (6 nedelja „otvorene“ terapije sa

tianeptinom u dnevnoj dozi od 2 do 4 tablete, tj. 25 do 50 mg dnevno) su randomizovani na tianeptin ili placebo tokom dodatnih 16,5 meseci. Tianeptin je pokazao statistički signifikantnu superiornost u efikasnosti u odnosu na placebo ($p < 0,001$) prema glavnom kriterijumu ispitivanja: prevencija relapsa ili ponovne pojave merena vremenom do njihovog nastanka. Incidenca relapsa nakon 6 meseci dvostuko-slepog praćenja je bila 6% za tianeptin i 22% za placebo. Incidenca relapsa ili ponovne pojave nakon 18 meseci dvostruko-slepog praćenja je bila 16% za tianeptine i 36% za placebo.

5.2. Farmakokinetički podaci

Apsorpcija

Gastrointestinalna resorpcija je brza i kompletna.

Distribucija

Distribucija je brza i udružena sa vezivanjem za proteine od skoro 94%, uglavnom za albumin.

Biotransformacija

Tianeptin se obilno metaboliše u jetri, uglavnom beta-oksidacijom, bez učešća CIP450. Njegov glavni metabolit, pentanova kiselina (MC5), je aktivan i manje potentan od tianeptina.

Eliminacija

Eliminacija tianeptina se karakteriše kratkim poluvremenom eliminacije od 3 sata, većina metabolita se izlučuje kroz urin.

Stariji, veoma stariji i krhki pacijenti

Kod starijih pacijenata, koncentracije tianeptina u plazmi su povećane za 30%, dok su koncentracije MC5 skoro duplirane nakon jedne ili ponovljene primene, u poređenju sa mlađim pacijentima (videti odeljak 4.2). Kod veoma starijih (87 ± 5 godina) ili krhkih pacijenata (45 ± 9 kg), signifikantan porast C_{max} i izloženosti (eng. area under the curve, AUC) tianeptinu i MC5 su primećeni nakon jednokratne primene (videti odeljak 4.2).

Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CICr < 19 ml/min)

Farmakokinetika tianeptina je ostala nepromenjena, ali je izloženost MC5 skoro udvostučena nakon pojedinačne ili ponovljene primene (videti odeljak 4.2).

Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije jetre (klasa C Child-Pugh skora)

Izloženost tianeptinu i MC5, nakon primene doze 12,5 mg, je povećana kada se uporedi sa odraslim depresivnim pacijentima.

U slučaju blaže ciroze, kao kod hroničnih alkoholičara, efekat na farmakokinetičke parametre nije bio značajan (videti odeljak 4.2).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci iz uobičajenih studija genotoksičnosti i karcinogeneze nisu pokazali bilo kakav rizik po ljude.

Studija na pacovima je pokazala smanjenu mogućnost za reprodukciju kod ženki (povećanje u gubicima pre implantacije) pri toksičnim dozama od 45 mg/kg/dan.

Tianeptin nije pokazao teratogenost na populacije pacova i zečeva.

Tokom peri- i post-natalnog ispitivanja, disfunkcija lučenja mleka i povećanje post-implantacionih i post-natalnih gubitaka su primećena kod pacova pri primeni doza koje su toksične po majku od 45mg/kg/danu (tj. 12 puta veća doza u odnosu na ljudsku dozu, izračunato o odnosu na površinu tela).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

U sastavu jezgra tablete:

kukuruzni skrob;
manitol (E421);
magnezijum-stearat;
talk.

U sastavu obloge tablete:

etilceluloza;
glicerol-monooleat;
SEPIFILM SE 700 beli (povidon; natrijum-karmeloza; silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; talk; saharoza;
polisorbat 80; titan-dioksid; natrijum-hidrogenkarbonat);
beli vosak.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je Al/PVC blister.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonskoj kutija u kojoj se nalazi se 1 blister sa 30 tableta i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

SERVIER D.O.O.
Milutina Milankovića 11a,
Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole: 3/2-10-10000
Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00203-18-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 12.12.2002.
Datum poslednje obnove dozvole: 17.12.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2019.