

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

COAXIL 12,5 mg obalené tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna obalená tableta obsahuje tianeptinum natricum 12,5 mg.
Pomocné látky se známým účinkem: sacharóza 23,9 mg v 1 obalené tabletě
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Obalená tableta.
Bílé oválné obalené tablety

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Coaxil je indikován k léčbě epizod deprese různé závažnosti u dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je jedna tableta (12,5 mg) třikrát denně (ráno, v poledne a večer) před nebo během jídla.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Účinnost a bezpečnost tianeptinu byla prokázána u starších depresivních pacientů (≥ 65 let) (viz bod 5.1). Není nutná úprava dávkování vzhledem k věku.

U oslabených starších pacientů (< 55 kg) má být dávka snížena na 2 tablety denně (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 19 ml/min) má být dávka snížena na 2 tablety denně (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou cirhózou (stádium C, klasifikace Child-Pughové) má být dávka snížena na 2 tablety denně (viz bod 5.2).

U chronických alkoholiků s lehkou nebo středně těžkou cirhózou nebo bez cirhózy není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost Coaxilu u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje (viz bod 4.4).

Způsob podání

Tablety je možné užívat i bez jídla, zapíjejí se tekutinou.

Přerušení léčby

Je třeba se vyhnout náhlému přerušení léčby. Dávkování má být postupně snižováno po dobu 7 až 14 dnů, aby se snížilo riziko reakce z vysazení (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

- Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevraždy (příhod spojených se sebevraždami). Riziko přetrvává až do doby, dokud nedojde k významné remisi. Jestliže se zlepšení neprojeví během několika prvních nebo dalších týdnů léčby, pacienti mají být pečlivě sledováni až do té doby, dokud nedojde ke zlepšení stavu pacienta. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stadiích uzdravování zvýšit.

Pacienti, kteří mají v anamnéze před zahájením léčby příhody související se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představivosti před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu, a musí být během léčby pečlivě sledováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných na dospělých trpících psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresiv. Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko, mají být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování.

Pacienti (a jejich ošetřovatelé) mají být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoliv zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

- Tak jako u jakékoli psychotropní látky, je nutné se vyvarovat požití alkoholických nápojů v průběhu léčby tianeptinem.
- Jestliže je nutná celková anestezie, anesteziolog má být informován o léčbě a přípravek by měl být vysazen 24 až 48 hodin před zákrokem.
- V nutném případě může být zákrok proveden bez vysazení přípravku; v tomto případě je třeba peroperační sledování.
- **Zneužívání / závislost a abstinenční syndrom**
Pokud se v anamnéze vyskytla léková závislost nebo alkoholismus, pacient musí být pod přísným dohledem, aby se zabránilo zvyšování dávek.

Po přerušení léčby tianeptinem byl u některých pacientů pozorován abstinenční syndrom. Byly pozorovány následující nežádoucí účinky: úzkost, bolest svalů, bolest břicha, insomnie, bolest kloubů. Při zahájení léčby má být pacient informován o riziku vzniku abstinenčního syndromu při přerušení léčby.

Pokud je nutné přerušit léčbu, dávka má být během 7 až 14 dnů postupně snižována (viz bod 4.2).

- Nepřekračujte doporučené dávkování.

- Současné použití inhibitorů MAO a tianeptinu se nedoporučuje. Je nutné období 2 týdnů od vysazení IMAO mezi léčbou inhibitory MAO a léčbou tianeptinem. V případě náhrady tianeptinu za inhibitor MAO postačí 24hodinová prodleva.
- Hyponatremie
Při užití tianeptinu byla hlášena hyponatremie pravděpodobně způsobená syndromem nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). Většina případů byla hlášena u starších pacientů, zvláště ve spojení s nedávnou anamnézou nebo stavem, který předurčuje poruchu rovnováhy tekutin. Opatrnost je třeba věnovat pacientům se zvýšeným rizikem hyponatremie, jako jsou starší pacienti, pacienti s cirhózou nebo s dehydratací nebo ti, kteří jsou léčeni diuretiky.
- Přípravek obsahuje sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Hladina sodíku

- Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v obalené tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.
- *Použití u dětí a dospívajících mladších 18 let*
Tianeptin se nedoporučuje v léčbě deprese u pacientů mladších 18 let, protože bezpečnost a účinnost tianeptinu nebyla u této věkové skupiny stanovena. Sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a hostilita (převážně agresivita, protichůdné chování a hněv) byly častěji pozorovány v klinických studiích u dětí a dospívajících léčených antidepresivy v porovnání s těmi léčenými placebem. Pokud je nicméně přesto na základě klinické potřeby rozhodnuto o léčbě, má být pacient pečlivě sledován pro výskyt sebevražedných symptomů. Kromě toho chybí údaje o dlouhodobé bezpečnosti u dětí a dospívajících ve vztahu k růstu, dospívání, kognitivnímu vývoji a chování.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

NEDOPORUČENÉ KOMBINACE

Ireverzibilní inhibitory MAO (iproniazid) – riziko kardiovaskulárního kolapsu, náhlé hypertenze, hypertermie, konvulzí, úmrtí.

Při použití inhibitorů MAO a tianeptinu je nutné období 2 týdnů od vysazení IMAO mezi léčbou inhibitory MAO a léčbou tianeptinem. V případě náhrady tianeptinu za inhibitor MAO postačí 24hodinová prodleva (viz bod 4.4).

Vzhledem k tomu, že metabolismus probíhá spíše β -oxidací než běžnější cestou cytochromu P450, neočekávají se a ani nebyly pozorovány lékové interakce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

V peri- a postnatální studii bylo pozorováno zvýšené množství postimplantačních a postnatálních ztrát po podání toxické dávky u samic potkanů (viz bod 5.3).

Údaje o podávání tianeptinu těhotným ženám nejsou k dispozici nebo jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství). Proto je vhodnější neužívat tianeptin v jakémkoliv období během těhotenství.

V průběhu těhotenství je důležité udržovat vyrovnanou psychickou rovnováhu. Pokud je k zajištění této rovnováhy nutná léčba tianeptinem, má být zahájena nebo má pokračovat v nezbytné dávce v průběhu těhotenství a pokud možno jako monoterapie, a je třeba vzít v úvahu farmakologický profil molekuly při sledování stavu novorozence.

Kojení

U samic potkanů byly zjištěny poruchy sekrece mléka při podání toxické dávky (viz bod 5.3). Nejsou dostupné žádné údaje o užívání tianeptinu během kojení ani o jeho přestupu do mateřského mléka, proto se kojení během léčby tianeptinem nedoporučuje, zejména u novorozenců a nedonošených dětí. Nicméně při rozhodování, zda užívat tianeptin během kojení, by měl být brán v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos terapie pro matku.

Fertilita

Reprodukční studie na potkanech prokázaly sníženou fertilitu (zvýšení preimplantačních ztrát) při podání toxické dávky u samic (viz bod 5.3). Klinické údaje u lidské populace nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

U některých pacientů může dojít ke snížení pozornosti. Pacienti, kteří řídí či obsluhují stroje, mají být upozorněni na riziko ospalosti během léčby tímto přípravkem.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu:

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích s tianeptinem jsou obvykle mírné intenzity. Zahrnují například nauzeu, zácpu, bolest břicha, ospalost, bolest hlavy, sucho v ústech a závrať.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků:

Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány během klinických studií s tianeptinem a/nebo po uvedení přípravku na trh a jsou řazeny podle následující četnosti:

Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy metabolismu a výživy	<i>Časté</i>	Anorexie
	<i>Není známo*</i>	Hyponatremie
Psychiatrické poruchy	<i>Časté</i>	Noční můry
	<i>Méně časté</i>	Zneužívání léku a závislost, zvláště u osob do 50 let věku s anamnézou závislosti na alkoholu nebo lécích
	<i>Není známo*</i>	Případy sebevražedných myšlenek nebo chování byly hlášeny během užívání tianeptinu nebo záhy po přerušení léčby (viz bod 4.4) Stav zmatenosti, halucinace
Poruchy nervového systému	<i>Časté</i>	Nespavost
		Ospalost
		Závrať

		Bolest hlavy
		Slabost
		Třes
	<i>Není známo*</i>	Extrapyramidová porucha
		Dyskineze
Poruchy oka	<i>Časté</i>	Poruchy vidění
Srdeční poruchy	<i>Časté</i>	Tachykardie
		Extrasystoly
		Bolest na hrudi
Cévní poruchy	<i>Časté</i>	Návaly horka
Respirační poruchy	<i>Časté</i>	Dušnost
Gastrointestinální poruchy	<i>Časté</i>	Bolest žaludku
		Bolest břicha
		Sucho v ústech
		Nauzea
		Zvracení
		Zácpa
		Nadýmání
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<i>Méně časté</i>	Makulopapulózní nebo erytematózní vyrážka
		Svědění
		Kopřivka
	<i>Není známo*</i>	Akné
		Bulózní dermatitida ve výjimečných případech
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<i>Časté</i>	Myalgie
		Bederní bolest
Celkové poruchy	<i>Časté</i>	Astenie
		Pocit otoku v krku
Poruchy jater a žlučových cest	<i>Není známo*</i>	Zvýšení jaterních enzymů
		Hepatitida, která může být ve výjimečných případech závažná

* Zkušenost po uvedení přípravku na trh

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48

4.9 Předávkování

Symptomy

Zkušenosti ukázaly, že při předávkování tianeptinem (maximální množství bylo 2250 mg v jedné dávce) byly hlášeny příznaky jako stav zmatenosti, křeče, ospalost, sucho v ústech a dechová tíseň (respiratory distress), hlavně pokud byl tianeptin spojen s příjmem alkoholu.

Management předávkování

Zastavit léčbu a důkladně monitorovat pacienta ve všech případech.

Výplach žaludku může být proveden, pokud došlo k příjmu léku méně než 2 hodiny před hospitalizací a následně může být podáno živočišné uhlí. Pokud byl příjem léku před více než 2 hodinami, je výplach žaludku neúčinný, ale živočišné uhlí může být podáno.

- Monitorování srdečních, dýchacích, metabolických a renálních funkcí.
- Symptomatická léčba jakýchkoliv klinických projevů, zvláště asistovaná ventilace a korekce metabolických a renálních poruch.

Žádná specifická protilátka pro tianeptin není známa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná antidepresiva

ATC kód: N06AX14.

Mechanismus účinku

Tianeptin je antidepresivum.

U zvířat má tianeptin následující vlastnosti:

- Tianeptin zvyšuje spontánní aktivitu pyramidových buněk hipokampu a urychluje jejich regeneraci po funkční inhibici,
- Tianeptin zvyšuje rychlost zpětného vychytávání serotoninu neurony v mozkové kůře a hipokampu.
- Tianeptin in vitro nemá afinitu k monoaminergním receptorům a neinhibuje absorpci 5-HT, NA nebo DA. Tianeptin může modulovat synaptickou glutamatergní neurotransmisi.

Přesný podíl jednotlivých účinků na antidepresivní působení tianeptinu není znám.

Klinická účinnost a bezpečnost

Byly provedeny čtyři dvojité zaslepené placebem kontrolované studie ke zhodnocení krátkodobé účinnosti tianeptinu u depresivních poruch u dospělých, jedna s fixní dávkou (37,5 mg, 75 mg), dvě s možnou titrací dávky nahoru nebo dolů (iniciální dávka 37,5 mg, pak 25 mg, 37,5 mg nebo 50 mg) a jedna u starších pacientů (311 pacientů ve věku 65 let a více; přibližně 100 pacientů v léčebném ramenu, včetně asi 20 pacientů starších 75 let v každém ramenu) s potenciálním zvýšením dávky podle zlepšení pacienta po 2 týdnech léčby (25 mg, pak 25 mg nebo 50 mg). Primární cílový parametr byl změna v MADRS celkovém skóre oproti vstupním hodnotám pro fixní a flexibilní dávkování ve studiích s dospělými.

Na konci léčby (6 týdnů) byla prokázána signifikantní účinnost tianeptinu u 2 studií s flexibilní dávkou, avšak nikoli ve studii s fixní dávkou. V jedné studii byla použita aktivní kontrola imipraminem a prokázala senzitivitu studie.

Ve studii u starších pacientů (studie potenciálního zvýšení dávky) byla po 8 týdnech léčby prokázána signifikantní účinnost u primárního cílového parametru (změna HAMD celkového skóre oproti vstupním hodnotám). Aktivní kontrola, escitalopram, užitý v této studii, ukázal citlivost testu.

Zachování antidepresivní účinnosti bylo hodnoceno ve studii prevence relapsu a rekurence. Pacienti odpovídající na 6týdenní nezaslepenou akutní léčbu tianeptinem s flexibilní denní dávkou od 2 do 4 tablet (25 až 50 mg / den) podle rozhodnutí zkoušejícího, byli randomizováni buď k léčbě tianeptinem nebo k užívání placeba po dobu dalších 16,5 měsíců.

Tianeptin prokázal statisticky signifikantní superioritu ve srovnání s placebem ($p < 0,001$) v primárním parametru účinnosti v prevenci relapsu nebo rekurence deprese, hodnoceným na základě doby do relapsu nebo rekurence. Incidence relapsu během šestiměsíčního dvojité zaslepeného období následného sledování byl 6 % ve skupině léčené tianeptinem a 22 % u placeba. Incidence relapsu nebo rekurence během osmnáctiměsíčního dvojité zaslepeného období následného sledování byl 16 % ve skupině léčené tianeptinem a 36 % u placeba.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Tianeptin se po perorálním podání rychle a úplně absorbuje, potrava vstřebávání ovlivňuje jen nepatrně.

Distribuce

Distribuce tianeptinu je rychlá a je spojená s vazbou na proteiny krevní plazmy přibližně v 94 %, primárně na albumin.

Biotransformace

Tianeptin je rozsáhle metabolizován v játrech převážně prostřednictvím β -oxidace, ne cestou CYP450. Hlavní metabolit je aktivní kyselina valerová (MC5), méně účinná než tianeptin.

Eliminace

Eliminace tianeptinu je charakterizována krátkým eliminačním poločasem 3 hodiny, většina metabolitů se nachází v moči.

Starší, velmi staří a oslabení pacienti

U starších pacientů byla koncentrace tianeptinu zvýšena o 30 % a koncentrace MC5 byla přibližně zdvojnásobena po jednorázovém a opakovaném podání v porovnání s mladšími pacienty (viz bod 4.2).

U velmi starých pacientů (87 ± 5 let) a oslabených pacientů ($45 \text{ kg} \pm 9 \text{ kg}$) bylo pozorováno signifikantní zvýšení C_{max} a plochy AUC tianeptinu a MC5 po jednorázovém podání (viz bod 4.2).

Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{\text{Cr}} < 19 \text{ ml/min}$)

Farmakokinetika tianeptinu je nezměněna, ale AUC u MC5 je přibližně zdvojnásobena po jednorázovém a opakovaném podání (viz bod 4.2).

Pacienti s těžkou jaterní cirhózou (stádium C, klasifikace Child-Pughové)

Hodnoty AUC u tianeptinu a MC5 po podané dávce 12,5 mg jsou zvýšené v porovnání s dospělými depresivními pacienty (viz bod 4.2).

Vliv lehké cirhózy, stejně jako chronického alkoholismu na farmakokinetické parametry je zanedbatelný (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií genotoxicity a karcinogenity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

V konvenční studii fertility bylo pozorováno zvýšené množství preimplantačních ztrát po podání toxické dávky 45 mg/kg/den u samic (přibližně 12násobek lidské dávky na bázi BSA - plochy povrchu těla). Tianeptin nebyl teratogenní u potkanů a králíků.

V peri- a postnatální studii na potkanech byla pozorována porucha sekrece mléka a zvýšené postimplantační a postnatální ztráty po podání toxické dávky 45 mg/kg/den u samic (přibližně 12násobek lidské dávky na bázi BSA).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety: mannitol, kukuřičný škrob, mastek, magnesium-stearát.

Potahová vrstva: ethylcelulóza, glycerol-monooleát, povidon, sodná sůl karmelózy, koloidní bezvodý oxid křemičitý, sacharóza, polysorbát 80, oxid titaničitý, hydrogenuhličitan sodný, bílý vosk, mastek.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (PVC/Al), krabička.

Velikost balení: 30 tablet, 90 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex, Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

30/739/96 - C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. prosince 1996

Datum posledního prodloužení registrace: 13. prosince 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 5. 2019