

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

COAXIL  
obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna obalená tableta obsahuje 12,5 mg sodnej soli tianeptínu (čo zodpovedá 11,87 mg tianeptínu).

Pomocná látka so známym účinkom: 23,946 mg sacharózy.  
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Obalená tableta.  
Biele oválne obalené tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Coaxil je indikovaný na liečbu epizód depresie rôznej závažnosti.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Odporúčaná dávka je jedna tableta (12,5 mg) trikrát denne (ráno, na obed, večer).

##### Osobitné populácie

###### *Starší*

Stanovila sa účinnosť a bezpečnosť u starších depresívnych pacientov (> 65 rokov) (pozri časť 5.1). Nie je potrebná žiadna úprava dávky vo vzťahu k veku.

U starších oslabených pacientov (< 55 kg) má byť dávka 2 tablety denne (pozri časť 5.2).

###### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ( $CL_{CR} < 19 \text{ ml/min}$ ), má byť dávka 2 tablety denne (pozri časť 5.2).

###### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s ťažkou cirhózou (štádium C, škála Child-Pugh) má byť dávka 2 tablety denne (pozri časť 5.2).

U chronických alkoholikov či už s miernou alebo stredne závažnou cirhózou, alebo bez cirhózy, nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

###### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť tianeptínu u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje (pozri časť 4.4).

### *Prerušenie liečby*

Je potrebné vyhnúť sa náhlemu prerušeniu liečby. Dávka sa má znižovať postupne počas 7 až 14 dní, aby sa znížilo riziko reakcií z prerušenia liečby (pozri časť 4.4).

### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tablety Coaxil sa majú užívať pred jedlom alebo počas jedla.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na tianeptín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### **- Samovražda/samovražedné myšlienky alebo klinické zhoršenie:**

Depresia sa dáva do súvislosti so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, sebapoškodenia a samovraždy (samovražedné správanie). Toto riziko pretrváva až do dosiahnutia zjavnej remisie. Klinické zlepšenie sa nemusí dosiahnuť počas niekoľkých týždňov liečby, preto pacienti musia byť starostlivo monitorovaní, až kým sa nedosiahne zlepšenie. Klinické skúsenosti ukazujú, že riziko samovraždy sa môže zvýšiť počas veľmi skorých štádií zotavovania.

Pacienti so samovražedným správaním v anamnéze alebo pacienti, u ktorých sa pred začiatkom liečby prejavuje významná miera samovražedných myšlienok, sú vystavení vyššiemu riziku nástupu samovražedných myšlienok alebo samovražedného správania a počas liečby sa musia starostlivo sledovať. Meta-analýza placebom kontrolovaných klinických skúšaní s používaním antidepresívnych liekov u dospelých so psychiatrickými poruchami odhalila zvýšené riziko samovražedného správania u pacientov mladších ako 25 rokov, ktorí boli liečení antidepresívami, v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo. Pacientov a obzvlášť vysokorizikových pacientov je potrebné počas používania tohto lieku hlavne na začiatku liečby a pri zmenách dávkovania starostlivo monitorovať.

Pacienti (a ich opatrovatelia) musia byť upozornení na potrebu sledovania nástupu klinického zhoršenia, prejavov samovražedných myšlienok/správania alebo akejkoľvek abnormálnej zmeny v správaní a vyhľadať lekársku pomoc hneď, ako sa takéto príznaky objavia.

- Tak ako pri každom psychotropnom lieku počas liečby tianeptínom je potrebné vyhnúť sa konzumácii alkoholu.
- Ak je nutná celková anestézia, anesteziológ má byť informovaný o liečbe a liečba sa má prerušiť 24 alebo 48 hodín pred chirurgickým zákrokom.
- V nevyhnutnom prípade môže byť zákrok vykonaný bez prerušenia liečby; má sa uskutočniť peroperačné sledovanie.
- Ak je v anamnéze závislosť od liekov alebo alkoholu, pacienti musia byť veľmi dôkladne sledovaní, aby sa zabránilo akémukoľvek zvýšeniu dávkovania.
- Nesmú sa prekračovať odporúčané dávky.

#### **- Zneužívanie/závislosť a abstinenčný syndróm:**

- Pacienti musia byť veľmi dôkladne sledovaní, ak majú v anamnéze závislosť od liekov alebo alkoholu, aby sa zabránilo akémukoľvek zvýšeniu v dávkovaní.
- Po prerušení liečby tianeptínom boli u niektorých pacientov zaznamenané abstinenčné príznaky z prerušenia liečby. Pozorované boli nasledujúce príznaky: úzkosť, bolesť svalov, abdominálna bolesť, insomnia, bolesť kĺbov. Na začiatku liečby má byť pacient informovaný o riziku vzniku abstinenčného syndrómu pri prerušení liečby.
- Ak je potrebné liečbu ukončiť, dávkovanie sa má znižovať postupne v priebehu 7 až 14 dní (pozri časť 4.2).

- Súbežné podávanie s inhibítormi MAO sa neodporúča: 2-týždňová prestávka je potrebná medzi liečbou inhibítormi MAO a liečbou tianeptínom. Pri nahrádzaní tianeptínu inhibítormi MAO je potrebná iba 24-hodinová prestávka.

#### - **Hyponatriémia**

Pri užívaní tianeptínu bola hlásená hyponatriémia, pravdepodobne v dôsledku syndrómu neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (inappropriate anti-diuretic hormone secretion, SIADH). Väčšina prípadov bola hlásená u starších pacientov, najmä ak títo pacienti mali SIADH v nedávnej anamnéze alebo majú predispozíciu na zmenu v rovnováhe tekutín v tele. Je potrebná opatrnosť u pacientov so zvýšeným rizikom hyponatriémie, ako sú starší pacienti, pacienti s cirhózou, dehydratovaní pacienti alebo pacienti liečení diuretikami.

- Liek obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózogalaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

#### *Hladina sodíka*

- Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej obalenej tablete, t. j. liek je v podstate „bez sodíka“.

#### Použitie u detí a dospelých

Tianeptín sa neodporúča na liečbu depresie u pacientov vo veku menej ako 18 rokov, pretože bezpečnosť a účinnosť tianeptínu v tejto vekovej skupine nebola stanovená. V klinických skúškaniach u detí a dospelých liečených inými antidepresívami sa pozorovalo správanie súvisiace so samovraždou (pokús o samovraždu a samovražedné myšlienky) a hostilita (predovšetkým agresivita, opozičné správanie a hnev) častejšie ako u pacientov, ktorí dostávali placebo.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

##### NEODPORÚČANÉ KOMBINÁCIE

- S ireverzibilnými inhibítormi MAO (iproniazid): riziko kardiovaskulárneho kolapsu alebo paroxyzmálnej hypertenzie, hypertermie, kŕčov, úmrtia.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita:

V peri- a postnatálnej štúdií na potkanoch boli pri dávkach toxických pre matku pozorované zvýšené postimplantačné a postnatálne straty (pozri časť 5.3).

Neexistujú žiadne alebo len obmedzené údaje (menej ako 300 výsledkov z tehotenstva) o užívaní tianeptínu tehotnými ženami.

Vzhľadom na tieto údaje je vhodnejšie neužívať tianeptín počas tehotenstva bez ohľadu na štádium gravidity.

Počas tehotenstva sa uprednostňuje udržiavanie vyváženej psychickej rovnováhy matky. Ak je tianeptín potrebný k tomu, aby bola táto rovnováha zabezpečená, liečba môže byť iniciovaná alebo sa v nej môže pokračovať v potrebnej dávke, ak je možné, tak v monoterapii a pri monitorovaní novorodenca sa má vziať do úvahy farmakologický profil molekuly.

##### Dojčenie:

U samíc potkanov bola pozorovaná porucha tvorby mlieka pri dávke toxickú pre matku (pozri časť 5.3). Tricyklické antidepresíva sú vylučované do materského mlieka a preto sa dojčenie počas liečby neodporúča.

##### Fertilita:

Štúdie fertility na potkanoch preukázali zníženú výkonnosť reprodukcie (nárast preimplantačných strát) pri dávke toxickú pre matku (pozri časť 5.3).

U človeka nie sú dostupné klinické údaje.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Niektorí pacienti môžu mať zníženú pozornosť. Vodiči a pacienti obsluhujúci stroje majú byť upozornení na riziko ospalivosti, ktoré je spojené s týmto liekom.

**4.8 Nežiaduce účinky**Súhrn bezpečnostného profilu:

Nežiaduce účinky hlásené počas liečby tianeptínom v klinických štúdiách sú miernej intenzity. Spočívajú najmä v nauzei, zápche, bolesti brucha, ospalosti, bolesti hlavy, suchosti v ústach a závratoch.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií:

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené počas klinických štúdií a/alebo po uvedení tianeptínu na trh a sú usporiadané použitím nasledovnej frekvencie:

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Preferovaný termín</b>
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	<i>Časté</i>	Anorexia
	<i>Neznáme*</i>	Hyponatriémia
<b>Psychické poruchy</b>	<i>Časté</i>	Nočné mory
	<i>Menej časté</i>	Zneužívanie liekov a lieková závislosť, najmä u osôb mladších ako 50 rokov so závislosťou od alkoholu alebo liekov v anamnéze
	<i>Neznáme*</i>	Počas liečby tianeptínom alebo krátko po ukončení liečby sa zaznamenali prípady samovražedných myšlienok alebo správania (pozri časť 4.4) Stav zmätenosti, halucinácie
<b>Poruchy nervového systému</b>	<i>Časté</i>	Insomnia
		Ospalosť
		Závraty
		Bolesť hlavy
		Lipotýmia
		Tremor
	<i>Neznáme*</i>	Extrapyramídálne poruchy Dyskinézia
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	<i>Časté</i>	Tachykardia
		Extrasystoly
		Bolesť na hrudi
<b>Poruchy ciev</b>	<i>Časté</i>	Návaly horúčavy
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	<i>Časté</i>	Dyspnoe
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	<i>Časté</i>	Gastralgia
		Bolesť brucha
		Suchosť v ústach

		Nauzea
		Vracanie
		Zápcha
		Plynatosť
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	<i>Menej časté</i>	Makulopapulózna alebo erytrematózna vyrážka
		Pruritus
		Urtikária
	<i>Neznáme*</i>	Akné
		Vo výnimočných prípadoch bulózna dermatitída
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	<i>Časté</i>	Myalgia
		Lumbálna bolesť
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	<i>Časté</i>	Asténia
		Pocit hrče v hrdle
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	<i>Neznáme*</i>	Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov
		Hepatitída, ktorá môže byť vo výnimočných prípadoch závažná

\*po uvedení lieku na trh

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V\\*](#).

## 4.9 Predávkovanie

### Príznaky

Skúsenosti s predávkovaním tianeptínom (maximálne množstvo bolo 2 250 mg v jednorazovej dávke) ukázali prejavy a príznaky zahŕňajúce: stav zmätenosti, krče, ospalosť, suchosť v ústach a ťažkosti s dýchaním, najmä v spojení tianeptínu s alkoholom.

### Liečba

Vo všetkých prípadoch zastaviť liečbu a podrobne monitorovať pacienta.

- Výplach žalúdka môže byť vykonaný, ak bol liek užitý menej ako 2 hodiny pred hospitalizáciou. Po tomto intervale môže byť podané aktívne uhlie.
- Kardio-respiračné, metabolické a renálne monitorovanie.
- Symptomatická liečba akýchkoľvek klinických prejavov, hlavne asistovaná ventilácia a korekcia metabolických a renálnych porúch.

Nie je známe žiadne špecifické antidotum.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné antidepresíva, ATC kód: N06AX14

Tianeptín má u zvierat nasledujúce vlastnosti:

- tianeptín zvyšuje spontánnu aktivitu pyramídových buniek v hipokampe a urýchľuje ich regeneráciu po funkčnej inhibícii;
- tianeptín zvyšuje rýchlosť spätného vychytávania sérotonínu neurónmi v mozgovej kôre a v hipokampe.

Tianeptín nemá žiadnu *in vitro* afinitu k monoaminergným receptorom a neinhibuje vychytávanie 5-HT (sérotonín), NA (noradrenalin) a DA (dopamín). Tianeptín môže modulovať synaptickú glutamátergnú neurotransmisiiu.

Presný príspevok každého účinku k antidepresívnej aktivite je neznámy.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Vykonal sa štyri dvojito zaslepené placebo kontrolované skúšania k zhodnoteniu krátkodobej účinnosti tianeptínu pri veľkých depresívnych poruchách u dospelých, jedna s fixnými dávkami (37,5 mg, 75 mg) a dve s možnou titráciou dávky nahor alebo nadol (iniciálna dávka 37,5 mg, potom 25, 37,5 alebo 50 mg) a jedna u starších pacientov (311 pacientov vo veku 65 a viac rokov; približne 100 pacientov v liečebnom ramene, vrátane približne 20 pacientov vo veku viac ako 75 rokov v každom ramene) s prípadným nárastom dávky v závislosti od zlepšenia stavu pacienta po dvoch týždňoch liečby (25 mg, potom 25 mg alebo 50 mg). V štúdiách na dospelých bol primárny cieľový ukazovateľ zmena v celkovom MADRS skóre oproti vstupným hodnotám pre fixnú alebo flexibilnú dávku. Na konci liečby (6 týždňov) sa preukázala významná účinnosť tianeptínu v dvoch skúšaniach s flexibilnou dávkou, ale nie v štúdiu s fixnou dávkou. V jednej štúdiu sa použila aktívna kontrola imipramínom, ktorá ukázala citlivosť skúšania.

V štúdiu u starších pacientov (štúdia s prípadným nárastom dávky), bola po 8 týždňoch liečby dokázaná značná účinnosť tianeptínu na základe primárneho cieľového ukazovateľa (celková zmena skóre HAMD oproti vstupným hodnotám). Aktívna kontrola, escitalopram, použitá v tejto štúdiu preukázala citlivosť testu.

Zachovanie antidepresívnej účinnosti sa hodnotilo v skúšaní prevencie relapsu a rekurencie. Pacienti odpovedajúci na 6-týždňovú akútnu otvorenú liečbu tianeptínom vo flexibilnej dennej dávke od dvoch do štyroch tabliet (od 25 do 50 mg/deň) podľa úsudku skúšajúcich, boli randomizovaní buď na tianeptín, alebo na placebo po dobu ďalších 16,5 mesiacov. Tianeptín preukázal štatisticky významnú superioritu v porovnaní s placebo ( $p < 0,001$ ) na primárny parameter účinnosti v prevencii relapsu alebo rekurencie depresie, hodnotený na základe doby do relapsu alebo rekurencie. Výskyt relapsu počas 6-mesačného dvojito zaslepeného nasledujúceho sledovania bol 6 % u tianeptínu a 22 % u placebo. Výskyt relapsu alebo rekurencie počas 18 mesiacov dvojito zaslepeného nasledujúceho sledovania bol 16 % u tianeptínu a 36 % u placebo.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Gastrointestinálna absorpcia je rýchla a kompletná so zanedbateľným vplyvom potravy.

### Distribúcia

Distribúcia je rýchla a súvisí s väzbou na plazmatické proteíny približne 94 %, primárne na albumín.

### Biotransformácia

Tianeptín je do značnej miery metabolizovaný v pečeni hlavne  $\beta$ -oxidáciou, nie cestou CYP450. Jeho hlavným metabolitom je aktívna kyselina valérová (MC5), menej účinná ako tianeptín.

### Eliminácia

Eliminácia tianeptínu je charakterizovaná krátkym biologickým polčasom 3 hodiny s väčšinou metabolitov nachádzajúcich sa v moči.

#### Starší, veľmi starí a oslabení pacienti

U starších pacientov sa koncentrácia tianeptínu zvýšila o 30 % a koncentrácia MC5 bola približne zdvojnásobená po jednotlivom a opakovanom podaní v porovnaní s mladšími pacientami (pozri časť 4.2).

U veľmi starých pacientov ( $87 \pm 5$  rokov) a u oslabených pacientov ( $45 \pm 9$  kg) sa pozorovalo výrazné zvýšenie  $C_{max}$  a plochy AUC tianeptínu a kyseliny valerovej po jednotlivom podaní (pozri časť 4.2).

#### Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek ( $CL_{CR} < 19$ ml/min)

Farmakokinetika tianeptínu je nezmenená, ale MC5 AUC je približne zdvojnásobená po jednotlivých dávkach a opakovaných podávaniach (pozri časť 4.2).

#### Pacienti so závažnou cirhózou pečene (štádium C, škála Child-Pugh)

Hodnoty AUC u tianeptínu a MC5 po podanej dávke 12,5 mg sú zvýšené v porovnaní s dospelými depresívnymi pacientami (pozri časť 4.2).

Vplyv miernej cirhózy, rovnako ako chronického alkoholizmu na farmakokinetické parametre je zanedbateľný (pozri časť 4.2).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V konvenčnej štúdií fertility bol pozorovaný nárast preimplantačných strát v dávke toxickej pre matku 45mg/kg/deň (približne 12 násobná dávka pre človeka na základe BSA-plocha povrchu tela).

Tianeptín nebol teratogénny u potkanov a zajacov.

V peri- a postnatálnej štúdií bola u potkanov pozorovaná porucha tvorby mlieka, zvýšenie postimplantačných a postnatálnych strát v dávke toxickej pre matku 45mg/kg/deň (približne 12 násobná dávka pre človeka na základe BSA).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety:

manitol  
kukuričný škrob  
mastenec  
magnéziumstearát.

#### Obal tablety:

etylcelulóza  
glycerolmonooleát  
povidón  
sodná soľ karboxymetylcelulózy  
bezdový koloidný oxid kremičitý  
sacharóza  
polysorbát 80  
hydrogenuhličitan sodný  
biely včelí vosk  
oxid titaničitý  
mastenec.

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blister (PVC/Al fólia).

Balenie obsahuje 30 alebo 90 obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francúzsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

30/0634/94-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 08. septembra 1994  
Dátum posledného predĺženia: 27. marca 2009

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2019