

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	200 10 349
Разрешение №	ВВ/МА/ЛЕР, - 46449
Одобрение №	09-07-2019

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КОАКСИЛ 12,5 mg обвити таблетки
COAXIL 12.5 mg coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една обвита таблетка съдържа 12,5 mg тианептин натрий (*tianeptine sodium*) съответстващи на 11,87 mg тианептин (*tianeptine*).

Помощни вещества с известно действие: 23,946 mg захароза
За пълния списък на помощните вещества, виж т.б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвита таблетка.
Бели, овални, двойно изпъкнали обвити таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

КОАКСИЛ е показан за лечение на големи депресивни епизоди .

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

При възрастни:

- При възрастни препоръчаната доза е по 1 таблетка (12,5 mg) три пъти дневно (сутрин, обед и вечер) преди основното хранене.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Специални популации

Пациенти в напреднала възраст

Ефикасността и безопасността на тианептин са установени при пациенти с депресия в напреднала възраст (≥ 65 години) (вж.точка 5.1). Не е необходима промяна на дозата във връзка с възрастта.

При немощни възрастни пациенти (< 55 kg) дозировката трябва да бъде 2 таблетки дневно (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане ($CLCR < 19$ ml/min) дозировката трябва да бъде 2 таблетки дневно (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

При пациенти с тежка цироза (Клас С по скалата на Child Pugh's) дозировката трябва да бъде 2 таблетки дневно (вж. точка 5.2).

При хронични алкохолици с лека или умерена цироза или без цироза въобще, не е необходима промяна в дозировката (вж. точка 5.2).



Педиатрична популация:

Безопасността и ефикасността на тианептин при деца и юноши под 18 годишна възраст не са установени. Липсват данни. (вж. точка 4.4)

Прекратяване на лечението

Трябва да се избягва рязкото спиране на лечението. Дозата трябва да се намалява постепенно за период от 7 до 14 дни, за да се намали рискът от реакции на отнемане (вж. точка 4.4)

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1,

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване.

Депресията се свързва с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (случаи, свързани със самоубийство). Този риск съществува докато не се постигне значителна ремисия. Тъй като подобрение може да не настъпи през първите няколко или повече седмици от лечението, пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно, докато не се постигне подобрение. Общия клиничен опит показва, че риска от самоубийство може да нарасне в ранните етапи от възстановяването. Пациенти, които са имали предишни събития, свързани със самоубийство или тези, които демонстрират в значителна степен суицидни идеи преди започване на лечение е известно, че са изложени на по-голям риск от суицидни мисли или опити за самоубийство, и трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечение. Мета-анализи от плацебо контролирани клинични проучвания с антидепресанти при възрастни пациенти с психиатрични разстройства показват повишен риск от суицидно поведение при пациенти под 25 годишна възраст, лекувани с антидепресанти, в сравнение с плацебо. Необходимо е внимателно проследяване на пациентите и специално на тези с висок риск по време на лекарствената терапия, особено в началото и при последваща промяна на дозата. На пациентите (и на грижещите се за тях) трябва да се обърне внимание за нуждата от проследяване на всяко клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, и незабавно да търсят лекарски съвет, ако тези симптоми се появят.

- Както при всяко психотропно лекарство, приемът на алкохол трябва да се избягва по време на лечението с тианептин.

- При необходимост от обща анестезия, анестезиологът трябва да бъде предупреден за лечението и приемът на препарата да се прекъсне 24 или 48 часа преди хирургичната намеса.

- При спешни случаи хирургичната намеса може да се извърши без период на прекъсване; необходимо е пред оперативно наблюдение.

- Препоръчаната доза не трябва да се превишава

Злоупотреба/зависимост и синдром на отнемане:

- Ако е налице предшестваща алкохолна или лекарствена зависимост, пациентите трябва да бъдат държани под строго наблюдение, за да се избегне всяко повишаване на дозата.

- След прекратяване на лечението с тианептин, при някои пациенти са наблюдавани симптоми на отнемане. Наблюдавани са следните прояви: тревожност, болки в мускулите, коремна болка, безсъние, болки в ставите. При започване на лечението, пациентът трябва да бъде информиран за риска от поява на синдром на отнемане при прекратяване на лечението.

- Ако лечението трябва да се прекрати, дозата трябва да се намалява постепенно за период от 7 до 14 дни, за да се намали риска от реакции на отнемане (вж.точка 4.2).

- Комбинирането с MAO инхибитори не се препоръчва: необходим е период на двуседмично прекъсване между лечението с MAO инхибитори и лечението с тианептин. При замяна на тианептин с MAO инхибитор се изисква прекъсване само от 24 часа.

- Хипонатриемия

Съобщени са случаи на хипонатриемия при употребата на тианептин, които вероятно се дължат на неправилна секреция на антидиуретичен хормон (inappropriate anti-diuretic hormone secretion). По-голямата част от случаите се съобщават при хора в старческа възраст, особено в съчетание



предшествващ скорошен случай или заболяване, предразполагащо към нарушен баланс на течности. Трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти с повишен риск от хипонатриемия, като пациенти в старческа възраст, с цироза или дехидратирани пациенти или такива, лекувани с диуретици.

- Поради наличието на захароза, пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към фруктоза, малабсорбция на глюкоза-галактоза или захарозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

Ниво на натрия:

Този лекарствен продукт съдържа под 1 mmol натрий (23 mg) за една обвита таблетка, което по същество означава, че не съдържа натрий.

- Употреба при деца и юноши:

Тианептин не се препоръчва за лечение на депресия при пациенти под 18 годишна възраст, тъй като безопасността и ефикасността на тианептин не са установени при тази възрастова група. При клиничните изпитвания, провеждани сред деца и юноши, лекувани с други антидепресанти, суицидното поведение (опит за самоубийство и суицидни мисли) и враждебност (преобладаваща агресия, поведение на противопоставяне и гняв) се наблюдават по-често в сравнение с тези, лекувани с плацебо.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

КОМБИНАЦИИ, КОИТО НЕ СЕ ПРЕПОРЪЧВАТ:

- С необратими MAO инхибитори (ипрониазид): поради риск от сърдечно-съдов колапс или внезапна хипертензия, хипертермия, гърчове, смърт.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност:

При пери и постнатални проучвания, са наблюдавани загуби след имплантиране и постнатални загуби при плъхове при дози, токсични за майката (вж.т.5.3)

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) за употребата на тианептин при бременни жени.

Поради това за предпочитане е да не се използва тианептин по време на бременност независимо от стадия.

За предпочитане е да се поддържа балансирано психично равновесие на майката по време на бременност. Ако тианептин е необходим, за да се осигури това равновесие, лечението трябва да се започне или да бъде продължено по време на бременността в необходимата дозировка и, ако е възможно, да е монотерапия и трябва да се вземе предвид фармакологичния профил на молекулата при мониторирането на новороденото.

Кърмене:

Дисгалактия при бозайници е наблюдавана при плъхове при дози, токсични за майката (вж.т.5.3).

Трицикличните антидепресанти се отделят с майчиното мляко и поради това не се препоръчва кърмене по време на лечението.

Фертилитет:

При плъхове, проучванията върху фертилитета са показали намаляване на репродуктивните възможности (увеличаване на загубите преди имплантация) при дози, токсични за майката (вж. т.5.3)



Няма налични клинични данни при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Някои пациенти могат да усетят намалена бдителност. Да се насочи вниманието на шофьори и машинни оператори, че е възможно да настъпи сънливост по време на приема на Коаксил.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност:

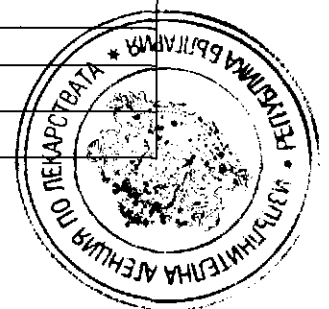
Нежеланите реакции, съобщавани при тианептин в клинични проучвания, са с умерена интензивност. Те се изразяват основно в гадене, запек, коремна болка, сънливост, главоболие, сухота в устата и световъртеж.

Нежелани реакции в табличен вид:

Следните нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани по време на клиничните опити и/или постмаркетинговата употреба с тианептин и са подредени според тяхната честота:

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($\geq 1/100\ 000$ до $< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органи класове	Честота	Предпочитан термин
Нарушения на метаболизма и храненето	<i>Чести</i>	Анорексия
	<i>С неизвестна честота*</i>	Хипонатремия
Психични нарушения	<i>Чести</i>	Кошмарни сънища
	<i>Нечести</i>	Лекарствена злоупотреба и зависимост особено при лица под 50 годишна възраст с анамнеза за лекарствена или алкохолна зависимост
	<i>С неизвестна честота*</i>	Случаи на суицидни мисли и поведение са били съобщавани по време на лечението с тианептин или скоро след прекратяването му (вж. точка 4.4.) Състояние на объркване, халюцинации
Нарушения на нервната система	<i>Чести</i>	Безсъние
		Сънливост
		Виене на свят
		Главоболие
		Липотимия
<i>С неизвестна честота*</i>	Тремор	
	Екстрапирамидални нарушения	
Сърдечни нарушения	<i>Чести</i>	Дискинезия
		Тахикардия
		Екстрасистоли
Съдови нарушения	<i>Чести</i>	Болка в гърдите
		Горещи вълни
Респираторни нарушения	<i>Чести</i>	Диспнея



Стомашно-чревни нарушения	<i>Чести</i>	Гастралгия
		Абдоминална болка
		Сухота в устата
		Гадене
		Повръщане
		Запек
		Метеоризъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<i>Нечести</i>	Макупапуларен или еритематозен обрив
		Пруритус
		Уртикария
	<i>С неизвестна честота*</i>	Акне
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	<i>Чести</i>	Миалгия
		Лумбална болка
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<i>Чести</i>	Астения
		Усещане за заседнала буца в гърлото
Хепатобилиарни нарушения	<i>С неизвестна честота*</i>	Увеличени нива на чернодробните ензими
		Хепатит, който, в извънредни случаи, може да бъде тежък

**Постмаркетингов опит*

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в:

България

Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ)

Ул. „Дамян Груев“ № 8

1303, гр. София

Тел.: +359 2 8903 417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми:



Опита с предозиране на тианептин (максималното количество е било 2250 mg в еднократен прием) е показал признаци и симптоми, включващи: състояние на обърканост, конвулсии, сънливост, сухота в устата и респираторен дистрес, особено когато тианептин е бил свързан с прием на алкохол.

Лечение:

При всички случаи лечението се прекъсва и пациента се наблюдава внимателно.

- Може да се извърши стомашна промивка, ако лекарствения продукт е приет по-малко от 2 часа преди хоспитализацията. След този период от време може да се приеме активен въглен.
- Кардио-респираторно, метаболитно и ренално мониториране.
- Симптоматично лечение на всяка клинична проява, поддържане на вентилацията и коригиране на метаболитните и бъбречните нарушения.

Не е известен специфичен антидот за тианептин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антидепресанти, АТС код: N06AX14

Механизъм на действие

Тианептин е антидепресант.

При животни тианептин има следните свойства:

- Тианептин увеличава спонтанната активност на пирамидните клетки в хипокампа и ускорява тяхното възстановяване след потискане на функцията им,;
- Тианептин увеличава степента на серотониновия re-uptake на неврони в кортекса и хипокампа..
- Тианептин няма in vitro афинитет към моноаминергичните рецептори и не инхибира захвата на 5-HT, NA или DA. Тианептин може да модулира синептичната глутаматергична невротрансмисия. Не е известен точния принос на всеки ефект върху антидепресивната дейност.

Клинична ефикасност и безопасност

Проведени са четири двойно слепи плацебо контролирани изпитвания с цел да се проучи ефикасността в краткосрочен период на тианептин при големи депресивни нарушения при възрастни, едно с фиксирани дози (37,5 mg, 75 mg) и две с възможно повишаване или понижаване на дозите (първоначална доза 37,5 mg след това 25, 37,5 или 50 mg) и едно при пациенти в напреднала възраст (311 пациенти на възраст 65 години и повече; ~100 пациента на едно рамо за лечение, включващи ~20 пациенти над 75 годишна възраст във всяко рамо) с потенциално повишаване на дозата в зависимост от подобрението на пациента след двуседмично лечение (25 mg след това 25 mg или 50 mg). При проучванията при възрастни, първичната крайна цел е била промяна в общия скор по MADRS спрямо изходната точка за изпитванията с фиксирана и с гъвкава доза.

В края на лечението (6 седмици), значителна ефикасност на тианептин се наблюдава при двете изпитвания с променящите се дозировки, но не и в проучването с фиксираната доза. В едно от проучванията е била използвана активна контрола, имипрамини е показала чувствителност към опита.

В проучването при пациенти в напреднала възраст (изпитване за потенциално повишаване на дозата), след осем седмично лечение, е демонстрирана значителна ефикасност на тианептин спрямо първичната крайна цел (промяна в общия скор по HAMD спрямо изходната точка). Активната контрола, есциталопрам, използвана в изпитването, е показала чувствителност към опита.

Поддържането на антидепресантната ефикасност е била оценена в изпитване за превенция на релапси и рецидиви. Пациентите, отговорили на интензивно и открито 6 седмично лечение с тианептин в



променяща се дневна доза от 2 до 4 таблетки (25 до 50 mg/ден) съгласно преценката на проучващия са били рандомизирани или към тианептин или към плацебо за следващите 16,5 месеца. Тианептин е показал статистически значимо превъзходство в сравнение с плацебо ($p < 0,001$) по отношение първичната крайна точка, при превенцията на поява на релапси или рецидиви, измерено във времето за поява на релапси или рецидиви. Случаите на релапси по време на 6 месечно двойно сляпо проследяване са били съответно 6% за тианептин и 22% за плацебо. Случаите на повторна депресия по време на 18 месечно двойно сляпо проследяване са били съответно 16% за тианептин и 36% за плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Резорбира се напълно и бързо от гастроинтестиналния тракт с пренебрежимо влияние от храна.

Разпределение

Разпределението е бързо, свързва се с плазмените протеини приблизително 94 %, главно с албумин.

Биотрансформация

Тианептин в голяма степен се метаболизира в черния дроб чрез бета-оксидация, а не чрез CYP450. Неговият основен метаболит е активната пентанова киселина (MC5), която е по-слаба от тианептин.

Елиминиране

Елиминирането на тианептин се характеризира с кратък елиминационен полуживот от 3 часа, като по-голямата част от метаболитите се отделят в урината.

Пациенти в напреднала възраст, много възрастни и немощни пациенти

При пациенти в напреднала възраст концентрациите на тианептин са се увеличили с 30% и тези на MC5 са били почти двойни след еднократен и повторен прием в сравнение с по-млади пациенти (вж.точка 4.2).

При много възрастни (87 ± 5 години) и немощни ($45 \text{ kg} \pm 9 \text{ kg}$) пациенти е било наблюдавано значително увеличение на C_{max} и AUC на тианептин и MC5 след еднократно приложение (вж.точка 4.2).

Пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (CLCR < 19 ml/min)

Фармакокинетиката на тианептин е непроменена, но MC5 AUC е почти двойно увеличена след еднократно и повторно приложение (вж.точка 4.2).

Пациенти с тежка чернодробна цироза (Клас C по скалата на Child Pugh's)

AUC и на тианептин и на MC5 след прием на доза от 12,5 mg са нарастват в сравнение с възрастни пациенти с депресия (вж.точка 4.2).

При умерени състояния на цироза, като такава при хронични алкохолици, ефектите върху фармакокинетичните параметри са пренебрежими (вж.точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за генотоксичност и карциногенност

В конвенционално проучване върху фертилитета е наблюдавано повишение на загубите преди имплантация при дози, токсични за майката от 45/mg/kg/ден (около 12 пъти по-високи от дозата при човек, базирано на BSA). Тианептин не е бил тератогенен при плъхове и зайци.

При пери и постнатално проучване, са наблюдавани дисгалактия при бозайници и повишаване на загубите при постимплантиране и постнаталните загуби при дози, токсични за майката от 45/mg/kg/ден (около 12 пъти по-високи от дозата при човек, базирано на BSA).



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол,
царевично нишесте,
талк,
магнезиев стеарат,
етил целулоза,
глицеролови моноолеати,
повидон,
кармелоза натрий,
силициев диоксид, колоиден безводен,
захароза,
полисорбат 80,
титанов диоксид,
натриев хидрогенкарбонат,
бял пчелен восък.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Алуминий / PVC блистер в картонена кутия. Кутия от 30 или 90 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot,
92284 Suresnes cedex
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20010379

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Дата на първо разрешаване: 29 април 1992
Дата на последно подновяване: 07.02.2018

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА: 05.2019

