

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

COAXIL 12,5 mg drajeuri

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare drajeu conține tianeptină sodică 12,5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: zahăr 23,946 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Drajeu

Drajeuri ovale, de culoare albă.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

COAXIL este indicat pentru tratamentul episoadelor depresive majore (de exemplu, tipice).

4.2 Doze și mod de administrare

Administrare orală.

Doza recomandată este de 12,5 mg tianeptină sodică (un drajeu), administrată de trei ori pe zi (dimineața, la prânz și seara), înaintea meselor.

Grupe speciale de pacienți***Vârstnici***

Eficacitatea și siguranța tianeptinei au fost stabilite la pacienții vârstnici (≥ 65 ani) cu depresie (vezi pct. 5.1). Nu este necesară ajustarea dozelor în corelație cu vârsta.

La pacienții vârstnici și fragili (cașectici) (cu greutate corporală $<55 \pm 9$ kg), doza recomandată este 2 drajeuri/zi (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 19 ml/min), doza recomandată este 2 drajeuri/zi (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză hepatică severă (Clasa C, Scala de evaluare Child-Pugh), doza recomandată este 2 drajeuri/zi (vezi pct. 5.2).

La pacienții cu alcoolism cronic, cu ciroză hepatică ușoară sau moderată sau fără ciroză hepatică, nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea tianeptinei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.4).

Întreruperea tratamentului

Întreruperea bruscă a tratamentului trebuie evitată. Dozele trebuie scăzute gradat, într-un interval de timp de 7-14 zile, pentru a reduce riscul de apariție a reacțiilor de sevraj (vezi punctul 4.4).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- Suicid/ideație suicidară sau agravare a stării clinice

Depresia este asociată cu un risc crescut de idei suicidare, autovătămare și suicid (comportament suicidar). Riscul persistă până la obținerea ameliorării semnificative a simptomelor. Este posibil ca ameliorarea clinică să nu fie obținută după câteva săptămâni de tratament, de aceea pacienții trebuie monitorizați atent până când această ameliorare a fost obținută. Experiența clinică demonstrează că riscul de suicid se poate accentua în timpul primelor stadii ale însănătoșirii.

Pacienții cu antecedente de comportament suicidar sau cei care exprimă idei suicidare semnificative înaintea începerii tratamentului prezintă un risc mai mare de apariție a ideilor suicidare sau a comportamentului suicidar, și trebuie monitorizați atent în timpul tratamentului. O meta-analiză a studiilor clinice controlate cu placebo, privind utilizarea antidepresivelor la adulți care prezentau tulburări psihice, a arătat o creștere a riscului de comportament suicidar la pacienții cu vârsta sub 25 ani tratați cu antidepresive, comparativ cu cei care primeau placebo.

Monitorizarea atentă a pacienților, și în special a pacienților cu risc crescut, trebuie să însoțească utilizarea acestui tratament, mai ales la începutul acestuia și după fiecare modificare a dozelor.

Pacienții (precum și familia și prietenii) trebuie atenționați cu privire la necesitatea monitorizării apariției unei agravări a stării clinice, a comportamentului suicidar sau ideației suicidare și a oricărei modificări de comportament, și sfătuiți să solicite imediat ajutor medical dacă apar astfel de simptome.

- Similar altor medicamente psihotrope, trebuie evitat consumul de alcool în timpul tratamentului cu tianeptină.

- În cazul în care este necesară anestezia generală, medicul anestezist trebuie informat despre tratamentul cu tianeptină sodică, iar tratamentul trebuie întrerupt cu 24 - 48 ore înaintea intervenției chirurgicale.

- În cazul unei urgențe chirurgicale, intervenția chirurgicală poate fi efectuată fără o perioadă prealabilă de pauză; trebuie efectuată monitorizarea preoperatorie.

- Doza zilnică recomandată nu trebuie depășită.

- Abuz/dependență și sindrom de sevraj

Pacienții cu antecedente de dependență de medicamente sau alcool trebuie monitorizați atent pentru a preveni creșterea dozei zilnice.

După întreruperea tratamentului cu tianeptină, la unii pacienți s-au observat simptome de sevraj. Au fost observate următoarele reacții adverse: anxietate, dureri musculare, dureri abdominale, insomnie,

dureri articulare. La începutul tratamentului, pacientul trebuie informat cu privire la riscul de apariție a sindromului de sevraj la întreruperea tratamentului.

Dacă tratamentul trebuie întrerupt, dozele se scad gradat, într-un interval de timp de 7-14 zile.

- Asocierea cu inhibitori de monoaminooxidază (inhibitori MAO) nu este recomandată: este necesară o perioadă de pauză de 2 săptămâni între tratamentul cu inhibitori MAO și tratamentul cu tianeptină sodică. În cazul în care se înlocuiește tianeptina sodică cu un inhibitor MAO, este necesară o perioadă de pauză de numai 24 ore.

- Hiponatriemie

Hiponatriemia, posibil datorată unui sindrom de secreție inadecvată a hormonului anti-diuretic (SIADH), a fost raportată la utilizarea tianeptinei. Majoritatea cazurilor au fost raportate la vârstnici, în special la cei cu antecedente recente sau cu predispoziție la dezechilibre hidroelectrolitice. Se recomandă precauție la pacienții cu risc crescut de apariție a hiponatriemiei, cum sunt pacienții vârstnici, cu ciroză, pacienții deshidratați sau cei tratați cu diuretice.

- Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență de zaharoză-izomaltază, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

- Natriemia

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pentru un drajeu, adică practic "nu conține sodiu".

- Utilizarea la copii și adolescenți

Tianeptina nu este recomandată pentru tratamentul depresiei la pacienți cu vârsta sub 18 ani deoarece siguranța și eficacitatea tianeptinei nu au fost stabilite la acest grup de vârstă. În studiile clinice la copii și adolescenți tratați cu alte antidepresive, comportamentul de tip suicidar (tentative de suicid și idei suicidare) și ostilitatea (predominant agresivitatea, comportamentul contrastant și furia) au fost observate mai frecvent comparativ cu cei tratați cu placebo.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

ASOCIERI NERECOMANDATE

Cu inhibitorii ireversibili ai MAO, din cauza riscului de colaps cardiovascular sau de hipertensiune arterială malignă, hipertermie, convulsii sau deces.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Într-un studiu peri- și postnatal s-a observat creșterea numărului sarcinilor pierdute postimplantare și postnatal la șobolani, la doze maternotoxice (vezi pct. 5.3).

Datele provenite din utilizarea tianeptinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini).

Prin urmare, este de preferat să nu se utilizeze tianeptina în timpul sarcinii, indiferent de termen.

În timpul sarcinii, este de preferat să se mențină un echilibru psihic matern bun. Dacă pentru asigurarea acestui echilibru este necesar tratamentul cu tianeptină, acesta trebuie inițiat sau continuat cu dozele necesare pe parcursul sarcinii și, dacă este posibil, în monoterapie; în cadrul monitorizării nou-născutului trebuie să se țină seama de profilul farmacologic al moleculei.

Alăptarea

Absența lactației la femeile de șobolan a fost observată la o doză maternotoxică (vezi pct. 5.3).

Antidepresivele triciclice se excretă în laptele matern și, prin urmare, nu este recomandată alăptarea în timpul tratamentului.

Fertilitatea

La șobolani, un studiu privind fertilitatea a evidențiat scăderea performanțelor reproductive (creșterea numărului de sarcini pierdute preimplantare) la o doză maternotoxică (vezi pct. 5.3).

La om, nu sunt disponibile date clinice.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

La unii pacienți poate să apară o scădere a vigilenței. Prin urmare, persoanele care conduc vehicule sau care folosesc utilaje trebuie atenționate asupra riscului de somnolență care poate să apară în timpul administrării acestui medicament.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate pentru tianeptină în studiile clinice au fost de intensitate moderată. Acestea au fost reprezentate în special de greață, constipație, dureri abdominale, somnolență, cefalee, xerostomie și amețeli.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate pentru tianeptină în timpul studiilor clinice și/sau în urma utilizării după punerea pe piață și clasificate după frecvență, astfel:

foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($\geq 1/100000$ și $< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Termen utilizat
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Anorexie
	Cu frecvență necunoscută*	Hiponatremie
Tulburări psihice	Frecvente	Coșmaruri
	Rare	Abuz și dependență, în special la pacienții cu vârsta sub 50 ani cu antecedente de dependență de medicamente sau alcool
	Cu frecvență necunoscută*	În timpul tratamentului cu tianeptină sau imediat după întreruperea acestuia au fost raportate cazuri de idei suicidare sau comportament suicidar (vezi pct. 4.4)
		Stare confuzională, halucinații
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Insomnie
		Somnolență
		Amețeli
		Cefalee
		Lipotimie
		Tremor
	Cu frecvență necunoscută*	Tulburări extrapiramidale
Tulburări cardiace	Frecvente	Diskinezie
		Tahicardie
		Extrasistole
Tulburări vasculare	Frecvente	Dureri precordiale
		Bufeuri
		Dispnee
Tulburări respiratorii	Frecvente	Gastralgii
		Dureri abdominale
		Xerostomie

		Greață
		Vărsături
		Constipație
		Flatulență
Afecțiuni cutanate	<i>Mai puțin frecvente</i>	Erupții maculopapulare sau eritematoase
		Prurit
		Urticarie
	<i>Cu frecvență necunoscută*</i>	Acnee
		Dermatită buloasă, în cazuri excepționale
Tulburări musculo-scheletice	<i>Frecvente</i>	Mialgie
		Dureri lombare
Tulburări generale	<i>Frecvente</i>	Astenie
		Senzație de nod în gât
Tulburări hepatobiliare	<i>Cu frecvență necunoscută*</i>	Valori crescute ale enzimelor hepatice
		Hepatită care, în cazuri excepționale, poate fi gravă

*Experiența după punerea pe piață

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

Experiența supradozajului cu tianeptină (cantitatea maximă a fost de 2250 mg într-o singură priză) a indicat semne și simptome care au inclus: stare confuzională, convulsii, somnolență, xerostomie și insuficiență respiratorie, în special atunci când tianeptina a fost asociată cu consumul de alcool etilic.

Abordare terapeutică

În toate cazurile de supradozaj, se întrerupe tratamentul și pacienții trebuie strict monitorizați.

Tratamentul constă în:

- lavaj gastric, care poate fi efectuat dacă medicamentul a fost ingerat cu mai puțin de 2 ore anterior spitalizării; după acest interval se poate administra cărbune activat
- monitorizare cardio-respiratorie, metabolică și renală
- tratament simptomatic al oricărei manifestări clinice, în special ventilație artificială și reechilibrare metabolică și renală.

Nu se cunoaște un antidot specific pentru tianeptină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antidepresive. Codul ATC: N06AX14

Mecanism de acțiune

Tianeptina este un antidepresiv.

La animale, tianeptina crește activitatea spontană a celulelor piramidale la nivelul hipocampului și accelerează recuperarea acestora după inhibiția funcțională, crește recaptarea serotoninei la nivelul neuronilor din cortex și hipocamp. Tianeptina nu are afinitate in vitro pentru receptori monoaminergici și nu inhibă captarea serotoninei, noradrenalinei sau dopaminei. Tianeptina poate modula neurotransmiterea sinaptică glutamatergică. Nu se cunoaște contribuția exactă a fiecărui efect în acțiunea antidepresivă.

Eficacitate și siguranță clinică

Au fost efectuate patru studii dublu-orb, controlate cu placebo, pentru a investiga eficacitatea pe termen scurt a tianeptinei în tulburarea depresivă majoră la adulți: un studiu cu doze fixe (37,5 mg, 75 mg), două studii cu posibilitatea de ajustare a dozei (doza inițială 37,5 mg, apoi 25 mg, 37,5 mg sau 50 mg) și un studiu efectuat la pacienți vârstnici (311 pacienți cu vârsta ≥ 65 ani; aproximativ 100 pacienți incluși în fiecare braț de tratament, incluzând aproximativ 20 pacienți cu vârsta > 75 ani în fiecare braț de tratament), cu posibilitatea de creștere a dozei după 2 săptămâni de tratament (25 mg, apoi 25 mg sau 50 mg), în funcție de răspunsul la tratament al pacienților. În studiile efectuate la adulți, criteriul final de evaluare a fost reprezentat de modificarea scorului total MADRS comparativ cu valoarea inițială, pentru studiile cu doze fixe și flexibile.

La sfârșitul tratamentului (6 săptămâni), eficacitatea semnificativă a tianeptinei a fost demonstrată în cele 2 studii cu doze flexibile, dar nu și în studiul cu doze fixe. În studiul în care a fost utilizată imipramina drept control activ s-a demonstrat sensibilitatea testului.

În studiul efectuat la vârstnici (cu posibilitatea de creștere a dozei), eficacitatea semnificativă a tianeptinei a fost demonstrată după 8 săptămâni de tratament, în ceea ce privește criteriul final de evaluare (modificarea scorului HAMD total comparativ cu valoarea inițială). Escitalopramul utilizat drept control activ în acest studiu a demonstrat sensibilitatea testului.

Menținerea eficacității antidepresive a fost demonstrată într-un studiu privind prevenirea recidivei și recurențelor. Pacienții care au răspuns la tratamentul acut, deschis, efectuat timp de 6 săptămâni cu tianeptină în doze zilnice flexibile de 2-4 drajeuri (25 – 50 mg/zi), conform deciziei investigatorului, au fost randomizați să primească fie tianeptină, fie placebo, pentru o perioadă suplimentară de 16,5 luni. Tianeptina a demonstrat superioritate semnificativă statistic comparativ cu placebo ($p < 0,001$) în ceea ce privește criteriul final de evaluare, prevenția recidivei sau recurențelor, măsurat prin timpul până la apariția recidivei sau recurențelor. Incidența apariției recidivelor în timpul perioadei de 6 luni a continuării studiului dublu-orb a fost de 6% și 22% pentru tianeptină și, respectiv, placebo. Incidența apariției recidivelor sau recurențelor în timpul celor 18 luni ale continuării studiului dublu-orb a fost de 16% și, respectiv, 36%.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția gastro-intestinală este rapidă și completă.

Distribuție

Distribuția este rapidă și este asociată cu o legare de proteinele plasmatice de aproximativ 94%, datorată în principal albuminei.

Metabolizare

Tianeptina este intens metabolizată hepatic prin beta-oxidare și nu prin intermediul citocromului CYP450. Metabolitul principal este acidul pentanoic activ (MC5), mai puțin puternic decât tianeptina.

Eliminare

Eliminarea tianeptinei se caracterizează printr-un timp scurt de înjumătățire plasmatică de 3 ore, cu majoritatea metaboliților recuperați în urină.

Pacienți vârstnici, foarte vârstnici sau fragili

La pacienții vârstnici, concentrațiile tianeptinei au crescut cu 30% și cele ale MC5 au fost aproximativ duble după administrări unice sau repetate, în comparație cu pacienții tineri (vezi pct. 4.2).

La pacienții foarte vârstnici (87 ± 5 ani) și fragili (45 ± 9 kg), a fost observată aproximativ dublarea C_{max} și ASC a tianeptinei și MC5 după administrare unică (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 19 ml/min)

Farmacocinetica tianeptinei este neschimbată, dar ASC pentru MC5 este aproximativ dublă în urma administrării unice sau repetate (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică severă (Clasa C, scala de evaluare Child-Pugh)

ASC a tianeptinei și a MC5 în urma administrării dozei de 12,5 mg este aproximativ dublă comparativ cu pacienții adulți cu depresie (vezi pct. 4.2).

În cazurile ușoare de ciroză hepatică, cum este cazul alcoolismului cronic, efectele asupra parametrilor farmacocinetici sunt neglijabile (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

Într-un studiu convențional privind fertilitatea s-a observat o creștere a numărului sarcinilor pierdute preimplantare, la doza maternotoxică de 45 mg/kg/zi (de aproximativ 12 ori mai mare decât doza la om bazată pe SC). Tianeptina nu a avut efect teratogen la șobolani și iepuri.

Într-un studiu peri- și postnatal, efectuat la șobolani, s-au observat absența lactației la femele și creșterea numărului sarcinilor pierdute postimplantare și postnatal, la doze maternotoxice de 45 mg/kg/zi (de aproximativ 12 ori mai mare decât doza la om bazată pe SC).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Amidon de porumb

Manitol

Stearat de magneziu

Talc

Strat de drajefiere

Hidrogenocarbonat de sodiu

Carboximetilceluloză sodică

Ceară albă

Dioxid de titan

Etilceluloză

Oleat de glicerol

Polisorbat 80

Povidonă

Zahăr

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC/Al care conține 30 drajeuri.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11135/2018/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .