

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

COAXIL 12,5 mg dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje dengtoje tabletėje yra 12,5 mg tianeptino natrio druskos.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: sacharozė (24 mg/tabletėje).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Dengta tabletė.

Baltos, ovalios tabletės su apvalkalu.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

COAXIL vartojamas lengvų, vidutinio sunkumo ar sunkių didžiosios depresijos epizodų gydymui.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

##### *Suaugusiesiems*

Suaugusiems žmonėms rekomenduojama gerti po 12,5 mg 3 kartus per dieną, t. y. ryte, vidurdienį ir vakare.

Staiga gydymo nutraukti negalima, vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti palaipsniui mažinant dozę, per 7-14 dienų.

##### *Senyviems pacientams*

Tianeptino veiksmingumas ir saugumas senyviams (> 65 metų) depresija sergantiems pacientams buvo įrodytas (žr. 5.1 skyrių). Atsižvelgiant į amžių dozės keisti nereikia.

Vaistinio preparato dozė nusilpusiems senyviems pacientams (< 55 kg) yra 25 mg per parą (žr. 5.2 skyrių).

##### *Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Vaistinio preparato dozė pacientams, kuriems yra diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 19 ml/min.), yra 25 mg per parą (žr. 5.2 skyrių).

##### *Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Vaistinio preparato dozė pacientams, kuriems yra diagnozuota sunki cirozė (C klasės pagal Child Pugh skalę), yra 25 mg per parą (žr. 5.2 skyrių).

Lėtiniu alkoholizmu sergantiems žmonėms, kuriems pasireiškia lengva ar vidutinio sunkumo cirozė arba cirozės iš viso nėra, dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

### Vaikų populiacija

Tianeptino saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams dar neištirti. Duomenų nėra (žr. 4.4 skyrių).

### Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Vartoti prieš valgį.

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Savižudybė, mintys apie savižudybę arba klinikinės būsenos pablogėjimas

Depresija yra susijusi su padidėjusia minčių apie savižudybę, savęs žalojimo ir savižudybės (su savižudybe susijusio elgesio) rizika. Ji išlieka, kol nepasiekiamas ryškus pagerėjimas. Kliniškai pagerėjimas gali būti nepasiektas per kelias gydymo savaites ir pacientą reikia atidžiai stebėti tol, kol nepasireikš pagerėjimas. Klinikinė patirtis rodo, kad savižudybės rizika gali padidėti esant pačioms ankstyviausiomis pagerėjimo stadijoms.

Jei prieš gydymą paciento elgesys buvo susijęs su savižudybe ar buvo pastebėta, kad jis turėjo rimtų minčių apie savižudybę, tikimybė, kad atsiras minčių apie savižudybę ar bus elgiamasi savižudiškai, yra didesnė, todėl gydymo laikotarpiu jį reikia atidžiai stebėti. Atlikus placebo kontroliuojamų tyrimų, per kuriuos vaistiniaisiais preparatais nuo depresijos buvo gydomi suaugę psichikos sutrikimų turintys žmonės, metaanalizė, nustatyta, kad jaunesniems kaip 25 metų antidepressantų vartojusiems pacientams, palyginti su placebo vartojusiais pacientais, padidėjo su savižudybe susijusio elgesio rizika.

Gydymo metu, ypač jo pradžioje bei pakeitus dozę, pacientą (ypač tuo atveju, jei yra padidėjusi rizika) būtina atidžiai stebėti. Pacientus, jų giminaičius ir artimus draugus reikia perspėti, kad stebėtų, ar būklė nesunkėja, neatsiranda su savižudybe susijusio elgesio ar minčių arba neįprastų elgesio pokyčių, o pastebėjus tokius pasikeitimus, turi nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Jeigu reikia sukelti bendrąją anesteziją, apie vaistinio preparato vartojimą būtina įspėti anesteziologą, kadangi gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikėtų nutraukti likus 24-48 valandoms iki operacijos. Skubiu atveju pacientą galima operuoti ir netaikant vaistinio preparato nevartojimo laikotarpio, tačiau perioperaciniu laikotarpiu būtina jį prižiūrėti.

Jeigu būtina nutraukti gydymą tianeptinu, kaip ir su visais kitais psichotropiniais vaistiniaisiais preparatais, dozė reikia mažinti palaipsniui per 7–14 dienų.

Jeigu žinoma, kad pacientas yra priklausomas nuo narkotikų arba alkoholio, jį reikia labai atidžiai stebėti siekiant išvengti dozės didinimo.

Kaip ir gydant kitais psichotropiniais vaistiniaisiais preparatais, COAXIL vartojimo laikotarpiu alkoholio vartoti draudžiama.

Vartojimas kartu su MAO inhibitoriais yra nerekomenduojamas: tarp gydymo MAO inhibitoriais ir gydymo tianeptinu turi būti dviejų savaičių pasiūalinimo iš organizmo laikotarpis. Vietoj tianeptino pradendant vartoti MAO inhibitorių, reikia tik 24 valandų pasiūalinimo iš organizmo laikotarpio.

### Vaikų populiacija

Jaunesniems nei 18 metų depresija sergantiems pacientams gydyti tianeptinas nerekomenduojamas, nes jo saugumas ir veiksmingumas tokio amžiaus grupei nėra nustatytas (žr. 4.2 sk.). Atliekant klinikinius tyrimus su vaikais ir paaugliais, kurie buvo gydomi kitais antidepresantais, daug dažniau nei skiriant placebo buvo stebimas su savižudybe susijęs elgesys (bandymai nusizudyti ir mintys apie savižudybę), priešiškas (dažniausiai agresija, priešiškas elgesys ir pyktis).

Vaistinio preparato sudėtyje yra sacharozės. Šio vaistinio preparato negalima skirti pacientams, kuriems nustatytas fruktozės netoleravimas, gliukozės ir galaktozės malabsorbicija arba sacharazės ir izomaltazės stygius (reti paveldimi sutrikimai).

Sudėtyje yra natrio

Vienoje šio vaistinio preparato dengtoje tableteje yra mažiau kaip 1 mml natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Kartu su negrįžtamo poveikio MAO inhibitoriais (iproniazidu) Coaxil vartoti nepatartina dėl širdies ir kraujagyslių kolapso arba paroksizminės hipertenzijos, hipertermijos ir traukulių rizikos, taip pat gali ištikti mirtis.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Remiantis perinatalinių ir postnatalinių tyrimų duomenimis, padaugėjo vaisiaus žuvimo po implantacijos ir žuvimo po atsivedimo atvejų, vartojant toksiškas dozes žiurkių patelėms (žr. 5.3 skyrių). Duomenų apie tianeptino vartojimą moterims nėštumo metu nėra arba jų yra nedaug (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigčių).

Geriausia nėštumo metu tianeptino nevertoti. Tačiau patartina visais nėštumo laikotarpiais išlaikyti subalansuotą motinos psichinę pusiausvyrą. Jeigu šiai pusiausvyrai išlaikyti yra būtinas gydymas tianeptinu, gydymą reikia pradėti arba tęsti per visą nėštumą reikiama doze ir, jeigu įmanoma, skirti monoterapiją, o stebint naujagimį, atsižvelgti į molekules farmakologines savybes .

##### Žindymas

Vartojant motininėms žiurkių patelėms toksiškas dozes, patelėms pasireiškė laktacijos sutrikimas (žr. 5.3 skyrių). Triciklių antidepresantų į motinos pieną patenka, todėl vartojant COAXIL, kūdikio krūtimi maitinti nerekomenduojama.

##### Vaisingumas

Vaisingumo tyrimai su žiurkėmis atskleidė, kad vartojant motininėms patelėms toksiškas dozes, sumažėjo reprodukcinės savybės (padaugėjo persileidimų po implantacijos).

Klinikinių duomenų su žmonėmis nėra.

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Dalis pacientų gali jausti budrumo sumažėjimą. Vairuojančius ar mechanizmus valdančius pacientus būtina įspėti, kad vaistinis preparatas gali sukelti mieguistumą. Gydymo COAXIL pradžioje vairuoti arba valdyti mechanizmus draudžiama, ribojimo trukmė priklauso nuo poveikio.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

### Saugumo duomenų santrauka

Tianeptino nepageidaujamas poveikis, apie kurį gauta pranešimų iš klinikinių tyrimų, yra nedidelio intensyvumo. Tai dažniausiai yra pykinimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas, mieguistumas, galvos skausmas, burnos džiuvimas ir galvos svaigimas.

### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Apie toliau nurodytus nepageidaujamus poveikius buvo pranešta klinikinių tyrimų metu ir (arba) po tianeptino patekimo į rinką.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ), labai retas ( $< 1/10000$ ) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažni	Anoreksija
	Dažnis nežinomas	Hiponatremija
Psichikos sutrikimai	Dažni	Naktiniai košmarai
	Nedažni	Piktnaudžiavimas vaistiniais preparatais ir priklausomybė, ypač asmenims, jaunesniems kaip 50 metų, kuriems yra buvusi priklausomybė nuo alkoholio arba vaistinių preparatų
	Dažnis nežinomas	Buvo gauta pranešimų apie minčių apie savižudybę arba su savižudybe susijusio elgesio atvejus gydymo tianeptinu metu arba iš karto po gydymo nutraukimo (žr. 4.4 skyrių)
Nervų sistemos sutrikimai	Dažni	Sumišimo būseną, haliucinacijas
		Nemiga
		Mieguistumas
		Galvos svaigimas
		Galvos skausmas
		Lipotimija
	Tremoras	
Dažnis nežinomas	Ekstrapiramidiniai sutrikimai	
	Diskinezija	
Širdies sutrikimai	Dažni	Tachikardija

		Ekstrasistolės
		Krūtinės skausmas
Kraujagyslių sutrikimai	Dažni	Kraujo samplūdis į veidą
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažni	Dispėja
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažni	Gastralgija
		Pilvo skausmas
		Burnos džiūvimas
		Pykinimas
		Vėmimas
		Vidurių užkietėjimas
		Dujų susikaupimas žarnyne
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nedažni	Makulopapulinis arba eritematozinis išbėrimas
		Niežulys
		Dilgėlinė
	Dažnis nežinomas	Aknė
		Išskirtiniais atvejais pūslinis dermatitas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažni	Mialgija
		Juostmens skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažni	Astenija
		Gumulo pojūtis gerklėje
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnis nežinomas	Padidėjusi kepenų fermentų koncentracija
		Hepatitis, kuris išskirtiniais atvejais gali būti sunkus

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, užpildę interneto svetainėje <http://www.vvkt.lt/> esančią formą, ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT 09120

Vilnius), faksu (nemokamu fakso numeriu (8 800) 20 131), elektroniniu paštu (adresu [NepageidaujamaR@vvt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvt.lt)), per interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt>).

## 4.9 Perdozavimas

### Simptomai

Iš patirties su tianeptino perdozavimu (didžiausia vienu kartu išgerta dozė buvo 2250 mg) nustatyti šie požymiai ir simptomai: sumišimo būseną, traukulius, mieguistumą, burnos džiūvimą ir kvėpavimo slopinimą, ypač jei tianeptino vartojimas buvo susijęs su alkoholio vartojimu.

### Gydymas

COAXIL perdozavus, jo vartojimą būtina nutraukti ir atidžiai pacientą prižiūrėti. Reikia išplauti skrandį, sekti širdies, kvėpavimo ir inkstų funkciją bei medžiagų apykaitą ir gydyti simptominėmis priemonėmis: taikyti dirbtinį kvėpavimą, normalizuoti medžiagų apykaitą ir inkstų funkciją.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti antidepresantai, ATC kodas – N06AX14.

#### Veikimo mechanizmas

Tianeptinas yra antidepresantas.

Tianeptinas didina gyvūnų hipokampo piramidinių ląstelių spontanišką aktyvumą ir greitina jų atsigavimą po funkcinio slopinimo, greitina serotonino atgalinį įsiurbimą į žievės ir hipokampo neuronus.

Tianeptinas neparodė giminingumo monoaminerginiams receptoriams *in vitro* ir neslopino 5-HT, NE ir DA įsiurbimo. Tianeptinas gali moduluoti sinapsių glutamaterginę neurotransmisiją. Kokia dalimi kiekvienas iš šių poveikių prisideda prie antidepresinio aktyvumo, nežinoma.

#### Farmakodinaminis poveikis

Tyrimų metu gyvūnams jis sukėlė tokį poveikį:

- padidino hipokampo piramidinių ląstelių spontanišką aktyvumą, pagreitino jų atsigavimą po funkcinio slopinimo;
- smegenų žievėje ir hipokampe pagreitino atbulinį serotonino patekimą į neuronus.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Buvo atlikti keturi dvigubai koduoti placebo kontroliuojamieji tyrimai, kurių metu buvo tirtas trumpalaikio suaugusiųjų, kuriems pasireiškė didžiosios depresijos sutrikimas, gydymo tianeptinu veiksmingumas: vienas pastovių dozių (37,5 mg, 75 mg) vartojimo, du su galimu laipsnišku dozės didinimu ar mažinimu (pradinė dozė – 37,5 mg, vėliau – 25, 37,5 ar 50 mg) ir vienas, kuriame dalyvavo senyvi pacientai (311 pacientų buvo 65 metai ar daugiau; ~100 pacientų kiekvienoje gydymo grupėje, įskaitant ~20 pacientų, kuriems buvo 75 metai kiekvienoje gydymo grupėje) su galimybe po dviejų gydymo savaitių padidinti dozę, atsižvelgiant į paciento būklės pagerėjimą (25 mg, po to 25 mg ar 50 mg). Pastovių ir kintamų dozių tyrimų su suaugusiaisiais svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo bendrojo MADRS balo pokytis, palyginti su pradiniu. Du kintamų, bet ne pastovių dozių tyrimai parodė reikšmingą tianeptino veiksmingumą gydymo pabaigoje (6 savaitės). Vieno tyrimo metu buvo vartojamas aktyvus palyginamasis vaistinis preparatas (imipraminas) ir tai atskleidė tyrimo jautrumą.

Tyrimo, kuriame dalyvavo senyvi žmonės (galimo dozės didinimo tyrimas), duomenimis, atsižvelgiant į svarbiausiąją vertinamąją baigtį (HAMD bendrojo balo pakytį, palyginti su pradiniu), buvo įrodytas

reikšmingas tianeptino veiksmingumas po 8 gydymo savaitių. Šiame tyrime naudotas aktyvus palyginamasis vaistas escitalopramas parodė tyrimo jautrumą.

Atkryčio ir pasikartojimo profilaktikos tyrimas parodė palaikomojo antidepresinio gydymo veiksmingumą. Pacientams, kurie reagavo į 6 savaičių trumpalaikį gydymą kintamomis tianeptino paros dozėmis nuo 2 iki 4 tablečių (nuo 25 iki 50 mg per parą), kurios buvo keičiamos tyrėjo sprendimu, vartojamomis atviru būdu vieną kartą per parą, atsitiktiniu būdu buvo paskirta kitus 16,5 mėnesių vartoti arba tianeptino paros dozę, arba placebo. Buvo įrodyta, kad tianeptinas, vartojamas vieną kartą per parą, palyginti su placebo, daro statistiškai reikšmingai geresnį poveikį svarbiausiai vertinamajai baigčiai ( $p < 0,001$ ), ir atsižvelgiant į laikotarpį, po kurio pasireiškė atkrytis ar pasikartojimas, saugojo nuo depresijos atkryčio ir pasikartojimo. Atkryčio per 6 dvigubai koduoto stebėjimo mėnesius dažnis vartojant tianeptiną ir placebo buvo atitinkamai 6 % ir 22 %. Atkryčio per 18 dvigubai koduoto stebėjimo mėnesių dažnis buvo atitinkamai 16 % ir 36 %.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Išgertas tianeptinas virškinamajame trakte yra absorbuojamas greitai ir visiškai.

### Pasiskirstymas

Vaistinis preparatas greitai pasiskirsto organizme, maždaug 94 % prisijungia prie baltymų, daugiausiai albuminų.

### Metabolizmas

Didelė dalis tianeptino yra metabolizuojama kepenyse, daugiausiai beta oksidacijos būdu, o ne veikiant CYP450 izofermentams. Pagrindinis metabolitas yra veiklioji pentano rūgštis (MC5), kurios potencija yra mažesnė už tianeptino.

### Eliminacija

Tianeptino eliminacijai yra būdingas trumpas 3 valandų pusinis periodas, dauguma metabolitų šalinami su šlapimu.

### Ypatingos populiacijos

Pavartojus vienkartinę arba vartojant kartotines vaistinio preparato dozes, tianeptino koncentracijos senyvų pacientų organizme padidėja 30 %, o MC5 koncentracijos būna maždaug dvigubai didesnės, palyginti su išmatuotomis jaunų žmonių organizme (žr. 4.2 skyrių).

Pavartojus vienkartinę arba vartojant kartotines dozes, tianeptino ir MC5 C<sub>max</sub> ir AUC labai senų ( $87 \pm 5$  metai) ir nusilpusių ( $45 \pm 9$  kg) pacientų organizme būna reikšmingai didesnės (žr. 4.2 skyrių).

### Sutrikusi inkstų funkcija

Tianeptino farmakokinetinės savybės nepakinta, bet pavartojus vienkartinę arba vartojant kartotines dozes, MC5 AUC būna maždaug dvigubai didesnis (žr. 4.2 skyrių).

### Sutrikusi kepenų funkcija

Išgėrus 12,5 mg dozę, ir tianeptino, ir MC5 AUC būna didesnės už suaugusių depresija sergančių pacientų rodmenis (žr. 4.2 skyrių).

Lengvesnės cirozės, pavyzdžiui, cirozės sergant alkoholizmu, atveju poveikis farmakokinetinėms savybėms būna nereikšmingas (žr. 4.2 skyrių).

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Remiantis įprasto vaisingumo tyrimo duomenimis, buvo stebėtas persileidimų iki implantacijos padaugėjimas, vartojant motininėms patelėms toksiškas 45 mg/kg per parą dozes (apskaičiavus pagal kūno paviršiaus plotą, maždaug 12 kartų didesnės už didžiausią žmogaus vartojamą dozę). Tianeptinas nesukėlė teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams. Remiantis perinatalinių ir postnatalinių tyrimų duomenimis, vartojant žiurkių motininėms patelėms toksiškas 45 mg/kg per parą dozes (apskaičiavus pagal kūno paviršiaus plotą, maždaug 12 kartų didesnės už didžiausią žmogaus vartojamą dozę), patelėms pasireiškė laktacijos sutrikimas ir padaugėjo persileidimų iki implantacijos bei žūties po atsivedimo atvejų.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Tabletės branduolys  
Manitolis (E421)  
Kukurūzų krakmolos  
Talkas  
Magnio stearatas

Tabletės dangalas  
Etilceliuliozė  
Glicerolio monooleatas  
Povidonas  
Karmeliozės natrio druska  
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas  
Sacharozė  
Polisorbatas 80  
Titano dioksidas (E171)  
Natrio-vandenilio karbonatas  
Baltasis vaškas  
Talkas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**



PVC/aliuminio lizdinė plokštelė.  
Kartoninėje dėžutėje yra 30 arba 90 dengtų tablečių  
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.  
Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Prancūzija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

N30 - LT/1/96/2866/001  
N90 - LT/1/96/2866/002

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 1996 m. kovo 29 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2012 m. kovo 27 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

2018-08-02

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklapyje <http://www.vvkt.lt/>