

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

COAXIL, 12,5 mg kaetud tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tablett sisaldab 12,5 mg tianeptinnaatriumi.

INN. *Tianeptinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks tablett sisaldab 24 mg sukroosi.

Abiainete täielik loetelu vt 6.1

3. RAVIMVORM

Kaetud tablett.

Ovaalse kujuga valge kaetud tablett.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Depressioon.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

- Täiskasvanutele on soovitatavaks annuseks üks tablett (12,5 mg) 3 korda ööpäevas (hommikul, lõunal ja õhtul) enne sööki või selle ajal.

Eripopulatsioonid

Eakad

Tianeptiini kasutamise efektiivsus ja ohutus on tõestatud eakatel depressiooniga patsientidel (≥ 65 -aastased) (vt lõik 5.1). Annuse kohandamine seoses vanusega ei ole vajalik.

Väga kõhnadel eakatel patsientidel (< 55 kg) on soovitatavaks annuseks 2 tabletti ööpäevas (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega patsientidel (CLCR <19 ml/min) on soovitatavaks annuseks 2 tabletti ööpäevas (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Raske tsirroosiga patsientidel (Class C, Child Pugh'i skaala järgi) on soovitatavaks annuseks 2 tabletti ööpäevas (vt lõik 5.2).

Kroonilistel alkohoolikutel (hoolimata kerge või mõõduka maksatsirroosi olemasolust või selle puudumisest) ei ole annuse muutmise vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Tianeptiini ohutust ja efektiivsust lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõik 4.4).

Ravi lõpetamine

Ravi järsku lõpetamist tuleb vältida. Et vähendada ärajätureaktsioonide riski, tuleb annust vähendada järk-järgult 7 kuni 14 päeva jooksul (vt lõik 4.4).

4.3 Vastunäidustused

- Alla 15-aastased lapsed.
- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Rasedus ja imetamine.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

- **Suitsiid/suitsiidimõtted või kliiniline halvenemine:** Depressioon on seotud suitsiidimõtete, enesevigastamise ja suitsidaalsuse (suitsidaalne käitumine) suurenenud ohuga. See risk püsib kuni remissiooni saabumiseni. Kliinilist paranemist ei pruugi mitme esimese ravinädala jooksul ilmned, mistõttu tuleb patsiente hoolikalt jälgida kuni paranemise saavutamiseni. Kliiniline kogemus näitab, et paranemise algstaadiumis võib suitsiidioht suurened. Patsientidel, kellel on esinenud suitsiidiga seotud juhte või kellel esinevad suitsiidimõtted enne ravi alustamist, on teadaolevalt suurem risk suitsiidimõtete või –käitumise tekkeks ning neid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Antidepressante saavate psühhiaatriliste häiretega täiskasvanute hulgas läbiviidud platseebo-kontrollitud kliiniliste uuringute meta-analüüs näitas antidepressante saavate alla 25-aastaste patsientide suitsidaalse käitumise suurenenud riski võrreldes platseeboga. Selle ravimi kasutamisega peaks kaasnema patsientide, iseäranis kõrge riskiga patsientide, põhjalik jälgimine, seda eriti ravi alguses ja annuse muutmise järel. Patsiente (ja nende perekonda ja sõpru) tuleb teavitada vajadusest jälgida tervislikku seisundit iga võimaliku kliinilise halvenemise, suitsiidimõtete/suitsidaalse käitumise ja ebatavaliste muutuste suhtes käitumises ning pöörduda sellistel juhtudel koheselt arsti poole.
- Nagu ka teiste psühhotroopsete ravimite puhul, tuleb tianeptiin-ravi ajal vältida alkoholi tarbimist.
- Üldnarkoosi vajaduse korral, tuleb anestezioloogi eelnevalt ravist informeerida ning ravimi manustamine lõpetada 24...48 tundi enne operatsiooni.
- Hädaolukordadel võib operatsiooni läbi viia ilma eelneva ravimi ärajätmiseta operatsioonieelse järelvalve all.
- Ärge ületage soovituslikke annuseid.
- **Kuritarvitamine/sõltuvus ja ärajätusündroom:** Patsiente, kellel esineb anamneesis ravimi-või alkoholisõltuvust, tuleb hoolikalt jälgida, et vältida mis tahes annuse suurendamist. Pärast ravi lõpetamist tianeptiiniga on mõnedel patsientidel täheldatud ärajätusümptomeid: ärevus, lihasvalu, kõhuvalu, unetus, liigesevalu. Ravi alustamisel tuleb patsienti teavitada ravi lõpetamisel tekkida võivast võõrutussündroomi riskist. Kui ravi lõpetamine on vajalik, tuleb annust vähendada järk-järgult 7 kuni 14 päeva jooksul, et vähendada ärajätureaktsioonide riski (vt lõik 4.2).
- Samaaegne ravi MAO-inhibiitoritega ei ole soovitatav: MAO inhibiitoritega ravi ja tianeptiinravi vahele peab jääma vähemalt kahenädalane periood. Vaid 24-tunnine periood on vajalik juhul, kui tianeptiin asendatakse MAO inhibiitoriga.
- **Hüponatreemia:** Tianeptiini kasutamisel on teatatud hüponatreemia tekkest, mis on tõenäoliselt seotud antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroomiga (SIADH). Enamus juhtudest teatati eakatel, eriti, kui hiljuti oli eelnenud või esinesid soodustavad faktorid vedelikutasakaalu häireks.

Ettevaatus on vajalik patsientidel, kellel on suurenenud risk hüponatreemia tekkeks, nt eakad, tsirrootilised või dehüdrateerunud patsiendid või patsiendid, kes saavad ravi diureetikumidega.

- Sukroosi sisalduse tõttu ei tohi päriliku fruktoositalumatuse, glükoos-galaktoos malabsorptsiooni või sukraas-isomaltas puudulikkusega patsiendid seda ravimit kasutada.
- See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Tianeptiini ei soovita kasutada depressiooni raviks alla 18-aastastel patsientidel, kuna tianeptiini ohutus ja efektiivsus selles vanusegrupis ei ole tõestatud. Laste ja noorukitega läbiviidud kliinilistes uuringutes, milles kasutati teisi antidepressante täheldati võrreldes platseeboga sagedamini suitsidaalset käitumist (suitsiidikatsed,- mõtted) ja vaenulikkust (valdavalt agressiivsus, vastuoluline käitumine ja viha).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Mittesoovitavad kombinatsioonid

- Pöördumatu toimega MAO inhibiitorid (iproniasiid): kardiovaskulaarse kollapsi, paroksüsmaalse hüpertensiooni, hüpertermia, krampide ja surma oht.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Sünnieelsetes- ja järgsetes uuringutes täheldati emasrottidele toksiliste annuste manustamisel järglastel sünnieelsete- ja järgsete surmade suurenemist. Andmed tianeptiini kasutamise kohta rasedatel on piiratud (vähem kui 300 rasedusjuhtu) või puuduvad. Seega ei ole soovitatav tianeptiini raseduse ajal kasutada mis tahes tingimustel.

Raseduse ajal on soovitatav hoida ema psüühiline seisund tasakaalus. Kui selle tasakaalu hoidmiseks on vajalik tianeptiini kasutamine, tuleb ravi alustada või jätkata vajalikus annuses, võimalusel monoterapiana. Vastsündinu jälgimisel tuleb arvesse võtta kasutatud ravimi farmakoloogilist profiili.

Imetamine

Emasrottidele toksiliste annuste manustamisel täheldati düsgalaktia esinemist (vt lõik 5.3). Kuna tritsüklilised antidepressandid erituvad rinnapiima, ei ole ravi ajal imetamine soovitatav.

Fertiilsus

Fertiilsusuuringud, milles manustati ravimit emasloomadele toksilistes annustes, täheldati viljakuse vähenemist. Kliinilised andmed inimestel puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõned patsiendid võivad kogeda reageerimiskiiruse vähenemist. Seetõttu tuleb autojuhtide ja masinate kasutajate tähelepanu juhtida võimaliku unisuse tekkimisele selle ravimi kasutamise ajal.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte:

Tianeptiiniga läbiviidud kliiniliste uuringute käigus teatatud kõrvaltoimed olid kerged. Nendeks olid peamiselt iiveldus, kõhukinnisus, kõhuvalu, unisus, peavalu, suukuivus ja pearinglus.

Kõrvaltoimete loetelu:

Kliiniliste uuringute käigus ja/või tianeptiini turuletulekujärgsete uuringute käigus on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest ning need on reastatud järgmiselt:

Väga sage ($\geq 1/10$) ; sage ($\geq 1/100$ kuni $<1/10$) ; aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $<1/100$) ; harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $<1/1000$) ; väga harv ($<1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Sagedus	Eelistatud termin
Ainevahetus- ja toitumishäired	<i>Sage</i>	Anoreksia
	<i>Teadmata*</i>	Hüponatreemia
Psühhiaatrilised häired	<i>Sage</i>	Õudusunenäod
	<i>Aeg-ajalt</i>	Ravimi kuritarvitamine ja sõltuvus, eriti alla 50-aastastel patsientidel, kellel on eelnevalt esinenud ka alkoholi-või ravimisõltuvus
	<i>Teadmata *</i>	On teatatud suitsiidimõtetest/ suitsidaalsest käitumisest ravi ajal tianeptiiniga kui ka vahetult pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.4). Segasusseisund, hallutsinatsioon
Närvisüsteemi häired	<i>Sage</i>	Unetus
		Unisus
		Pearinglus
		Peavalu
		Lipotüümia
	Treemor	
<i>Teadmata *</i>	Ekstrapüramidaalsed häired Düskineesia	
Südame häired	<i>Sage</i>	Tahhükardia
		Ekstrasüstolid
		Valu rindkeres
Vaskulaarsed häired	<i>Sage</i>	Kuumahood
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<i>Sage</i>	Düspnoe
Seedetrakti häired	<i>Sage</i>	Gastralgia
		Kõhuvalu
		Suukuivus
		Iiveldus
		Oksendamine
		Kõhukinnisus
Kõhugaasid		
Naha kahjustused	<i>Aeg-ajalt</i>	Makulopapuloosne või erütematoosne lööve
		Sügelus
		Urtikaaria
	<i>Teadmata*</i>	Akne Erandjuhtudel bulloosne dermatiit
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	<i>Sage</i>	Müalgia
		Lumbaalvalu
Üldised häired	<i>Sage</i>	Asteenia
		Klombitunne kurgus
Maksa- ja sapiteede häired	<i>Teadmata*</i>	Maksaensüümide taseme tõus
		Hepatiit, mis erandjuhtudel võib olla tõsine

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Tianeptiini üleannustamise juhtudel (maksimaalne ühekordne annus 2250 mg) on täheldatud järgmisi sümptomeid: segasusseisund, krambid, unisus, suukuivus ja respiratoorne stress juhul kui tianeptiini manustati koos alkoholiga.

Ravi

Kõigil juhtudel tuleb ravi lõpetada ja patsienti tähelepanelikult jälgida.

- Maoloputuse võib teha juhul kui ravimit võeti vähem kui 2 tundi enne hospitaliseerimist. Kui see aeg on möödas võib manustada aktiivsütt.
- jälgida südame- ja hingamistegevust ning ainevahetuse ja neerufunktsioonide näitajaid.
- Kliiniliste nähtude sümptomaatiline ravi; eriti toetada hingamist ja korrigeerida ainevahetust ning neerufunktsiooni.

Tianeptiini spetsiifilist antidooti ei teata.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Teised antidepressandid, ATC-kood: N06AX14

Toimemehhanism

Tianeptiin on antidepressant.

Tianeptiin avaldas loomuringutes järgmisi toimeid:

- Tianeptiin suurendab loomadel hipokampuse püramidaalrakkude spontaanset aktiivsust ja kiirendab nende taastumist pärast funktsioonide pärssimist;
- Tianeptiin kiirendab neuronite serotoniini tagasihaaret ajukooses ja hipokampuses;
- Tianeptiinil puudub *in vitro* afiinsus monoaminergiliste retseptorite suhtes ning ei inhibeeri 5-HT, NA või DA tagasihaaret. Tianeptiin võib mõjutada sünaptilist glutamiinergilist neurotransmissiooni.

Iga erineva toime panus antidepressiivse toime aktiivsusesse ei ole teada.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Tianeptiini lühiajalise efektiivsuse uurimiseks depressiooniga täiskasvanud patsientidel viidi läbi neli platseebokontrollitud uuringut - üks fikseeritud annustega (37,5 mg, 75 mg), kaks uuringut, milles annust tiitriti vastavalt vajadusele üles-alla (algannus 37,5 mg, seejärel 25 mg, 37,5 mg või 50 mg) ning üks uuring eakatel patsientidel (311 65-aastast ja vanemat patsienti; ligikaudu 100 patsienti ravirühmas, sealhulgas ligikaudu 20 üle 75-aastast patsienti igas ravirühmas), mille käigus võidi suurendada annust pärast 2-nädalast ravi (25 mg, seejärel 25 või 50 mg). Täiskasvanutel läbiviidud uuringutes oli esmaseks tulemusnäitajaks MADRS koguväärtuse muutus võrreldes algväärtusega nii fikseeritud kui muutuva annustamiskeemi korral.

Ravi lõpus (6 nädalat) täheldati märkimisväärset efektiivsust kahes paindliku annustamisega uuringus, kuid mitte fikseeritud annusega uuringus. Ühes uuringus kasutati aktiivset kontrolli imipramiiniga ja näidati analüüsi tundlikkust.

Eakatel läbiviidud uuringus (kus annust võidi suurendada) täheldati pärast 8-nädalast ravi märkimisväärset efektiivsust esmase tulemusnäitaja osas (HAMD koguväärtuse muutus võrreldes algväärtusega). Uuringus kasutatud aktiivne kontrollaine estsitalopraam näitas uuringu tundlikkust.

Antidepressiivse toime säilimist hinnati tagasilanguse ja haiguse kordumise vältimise uuringus. Patsiendid, kellel tekkis avatud tianeptiini uuringus ravivastus 6- nädalase akuutravi käigus paindlikus

annuses, 2 kuni 4 tabletti ööpäevas (25 kuni 50 mg/ööpäevas) vastavalt uurija hinnangule, randomiseeriti järgmiseks 16,5 kuuks kas tianeptiini või platseebo rühma. Tianeptiini kasutamise korral täheldati esmase tulemusnäitaja, samuti depressiooni tagasilanguse või kordumise vältimise suhtes olulist paremust võrreldes platseeboga ($p < 0.001$). Tagasilanguste juhtude hulk 6- kuulise topeltpimedaja jälgimise jooksul oli 6% tianeptiini korral ja 22% platseebo korral. Tagasilanguste juhtude hulk 18- kuulise topeltpimedaja jälgimise jooksul oli 16% tianeptiini korral ja 36 % platseebo korral.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Ravimi imendumine seedetraktist on kiire ja täielik, mida ei mõjuta toit.

Jaotumine

Jaotumine organismis toimub kiiresti, seondub suurel määral, 94%, plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga.

Biotransformatsioon

Tianeptiin metaboliseerub ulatuslikult maksas beeta-oksüdatsiooni ning mitte CYP450 teel. Selle peamiseks metaboliidiks on aktiivne pentanoinhape (MC5), mis on vähem potentne kui tianeptiin.

Eliminatsioon

Tianeptiini eliminatsiooni iseloomustab lühike poolväärtusaeg, 3 tundi; enamik metaboliitidest on tuvastatavad uriinis.

Eakad, väga vanad ja kõhnad patsiendid

Pärast ühekordse ja korduvannuste manustamist suurenes eakatel noorte patsientidega võrreldes tianeptiini kontsentratsioon 30% võrra ja MC5 tase kahekordistus /vt lõik 4.2). Väga vanadel (87 ± 5 aastased) ja kõhnadel (45 ± 9 kg) patsientidel täheldati pärast ühekordset manustamist tianeptiini ja MC5 C_{max} -i ja AUC märkimisväärset suurenemist (vt lõik 4.2).

Raske neerukahjustusega patsiendid (CLCR < 19 ml/min)

Pärast ühekordse ja korduvannuste manustamist tianeptiini farmakokineetika ei muutu, kuid MC5 AUC suureneb ligikaudu kahekordselt (vt lõik 4.2).

Raske maksatsirroosiga patsiendid (Class C, Child Pugh'i skaala järgi)

Pärast 12,5 mg-se annuse manustamist suurenes nii tianeptiini kui MC5 AUC võrreldes täiskasvanud depressiooniga patsientidega (vt lõik 4.2). Kergema tsirroosi korral, nt kroonilistel alkohoolikutel, on toime farmakokineetilistele näitajatele ebaoluline (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised andmed ei viita inimesele ohtlikele toimetele. Konventsionaalsetes fertiilsusuuringutes täheldati emasrottidele toksiliste annuste manustamisel (45 mg/kg kohta ööpäevas; see on kehapindala alusel 12 korda kõrgem annus kui inimesel) järglastel sünnieelsete surmade suurenemist. Tianeptiin ei olnud teratogeenne rottidel ja küülikutel.

Sünnieelses- ja järgses uuringus täheldati emasrottidele toksiliste annuste manustamisel (45 mg/kg kohta ööpäevas; see on kehapindala alusel 12 korda kõrgem annus kui inimesel) järglastel sünnieelsete- ja järgsete surmade suurenemist ja düsgalaktia esinemist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool, maisitärklis, talk, magneesiumstearaat, etüültselluloos, glütseroolmonooleaat, polüvidoon, naatriumkarboksümetüültselluloos, veevaba kolloidne ränidioksiid, sukroos, polüsorbaat 80, titaandioksiid, naatriumvesinikkarbonaat, valge mesilasvaha.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterrivad (PVC/alumiinium).
Pakendis on 30 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Les Laboratoires SERVIER
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

317500

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14.06.2000
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 1.02.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Mai 2019