CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	STABLON® (tianeptina)
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	12,5 mg
Presentación:	Estuche por 2 blísteres de PVC/AL con 15 comprimidos recubiertos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	LES LABORATOIRES SERVIER, Suresnes, Francia.
Fabricante, país:	LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE, Gidy, Francia.
Número de Registro Sanitario:	0963
Fecha de Inscripción:	6 de febrero de 1997
Composición:	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Tianeptina sódica	12,5 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30°C.

Indicaciones terapéuticas:

Episodios depresivos severos (es decir, caracterizados).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Niños y adolescentes menores de 15 años.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Suicidios/Ideas suicidas o empeoramiento clínico

La depresión está asociada con un aumento en el riesgo de ideas suicidas, de auto-agresión y de suicidio (comportamiento de tipo suicida). Este riesgo persiste hasta la obtención de una remisión significativa. Debido a que la mejora clínica puede no aparecer antes de varias semanas de tratamiento, los pacientes deben ser vigilados de manera estrecha hasta

obtener esta mejoría. La experiencia clínica muestra que el riesgo suicida puede aumentar al comienzo del restablecimiento.

Los pacientes con un historial de comportamientos de tipo suicida o los que expresan ideas suicidas significativas antes de comenzar el tratamiento presentan un riesgo más elevado de aparición de ideas suicidas o de comportamiento de tipo suicida, y deben ser objeto de una estrecha vigilancia durante el tratamiento. Un metanálisis de ensayos clínicos controlados frente a placebo sobre uso de antidepresivos en adultos con trastornos psiquiátricos demostró un aumento del riesgo de comportamiento de tipo suicida en los pacientes de menos de 25 años tratados con antidepresivos en comparación con los que recibían un placebo. Una vigilancia estrecha de los pacientes, y en particular de los de alto riesgo, debe acompañar el tratamiento medicamentoso, particularmente al principio del tratamiento y durante los cambios de dosis.

Los pacientes (y su entorno) deben ser advertidos de la necesidad de vigilar un empeoramiento clínico, la aparición de ideas/comportamientos suicidas y de cualquier cambio anormal del comportamiento y buscar inmediatamente una opinión médica en caso de aparición de estos síntomas.

En caso de anestesia general, conviene advertir al anestesista y suspender el tratamiento 24 o 48 horas antes de la intervención.

Sin embargo, en caso de urgencia, se podrá proceder a la intervención sin interrupción previa, bajo vigilancia peroperatoria.

Al igual que con cualquier otro tratamiento piscotrópico, se desaconseja la toma de este medicamento con bebidas alcohólicas o medicamentos que contengan alcohol.

Al suspender el tratamiento, se recomienda, como con todos los psicótropos, reducir la dosis durante 7 a 14 días.

En caso de antecedentes de farmacodependencia o de alcoholismo, se procederá a un estricto control de los pacientes para evitar el aumento de la dosis.

No sobrepasar las dosis recomendadas.

Se desaconseja la asociación con IMAO (ver sección de Interacciones). Es necesario dejar un intervalo sin tratamiento:

De dos semanas cuando se reemplaza un IMAO por la tianeptina,

De 24 horas cuando se reemplaza la tianeptina por un IMAO.

Debido a la presencia de sacarosa, este medicamento está contraindicado en los pacientes que presenten una intolerancia a la fructosa, un síndrome de malabsorción de glucosa y de galactosa o una deficiencia en sacarasa-isomaltasa (enfermedades hereditarias raras).

Contenido en sodio

STABLON contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto, por lo que puede considerarse exento de sodio.

Población pediátrica

STABLON está contraindicado en niños y adolescentes menores de 15 años (ver sección Contrindicaciones) y no debería ser utilizado en adolescentes con edades comprendidas entre 15 y 18 años. Durante estudios clínicos, se han observado con más frecuencia comportamientos de tipo suicida (intentos de suicidio e ideación suicida) y de tipo hostil (principalmente agresividad, comportamiento oposicionista e ira) en niños y adolescentes tratados con antidepresivos que en los tratados con placebo. Si a pesar de todo y en caso de necesidad clínica se toma la decisión de iniciar el tratamiento, el paciente deberá ser objeto de una vigilancia estrecha para descartar la aparición de cualquier síntoma suicida.

Además, no hay datos de tolerancia a largo plazo en niños y adolescentes con respecto a los efectos en el crecimiento, la maduración sexual y el desarrollo cognitivo y conductual.

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas con la tianeptina durante los ensayos clínicos son de intensidad moderada y principalmente consisten en náuseas, estreñimiento, dolores abdominales, somnolencia, cefaleas, boca seca y vértigo.

Tabla de reacciones adversas

Se han observado las reacciones adversas siguientes en los ensayos clínicos y/o la utilización poscomercialización de la tianeptina. Estas reacciones adversas se clasifican según su frecuencia:

Muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Anorexia
	No conocida*	Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Pesadillas
	Poco frecuente	Abuso, dependencia, especialmente en sujetos menores de 50 años con antecedentes de farmacodependencia o de dependencia alcohólica
	No conocida*	Casos de ideas y de comportamientos suicidas han sido señalados durante el tratamiento con la tianeptina o poco tiempo después de su interrupción (ver la sección 4.4)
		Confusión, alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Insomnio
		Somnolencia
		Vértigos
		Cefaleas
		Presíncope
		Temblores
	No conocida*	Síntomas extrapiramidales
		Discinesia

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos cardíacos	Frecuente	Taquicardia
		Extrasístoles
		Dolor torácico
Trastornos vasculares	Frecuente	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Gastralgias
		Dolores abdominales
		Sequedad de boca
		Náuseas
		Vómitos
		Estreñimiento
		Flatulencias
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Erupción maculopapular o eritematosa
		Prurito
		Urticaria
	No conocida*	Acné
		Reacciones bullosas excepcionales
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Mialgias
		Lumbalgias
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Astenia
		Sensación de nudo en la garganta
Trastornos hepatobiliares	No conocida*	Aumento de las enzimas hepáticas
		Hepatitis que excepcionalmente puede ser grave

*Datos poscomercialización

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Posología y modo de administración:

Posología

La dosis recomendada es de 1 comprimido de 12,5 mg tres veces al día, por la mañana, a mediodía y por la noche, al comenzar las comidas principales.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

Se han establecido la eficacia y la seguridad de la tianeptina en pacientes de edad avanzada con depresión (≥ 65 años) (ver sección Farmacodinamia). No es preciso ajustar la dosis en relación con la edad.

En pacientes de edad avanzada y débiles (< 55 kg), la dosis debe limitarse a 2 comprimidos al día (ver sección Farmacocinética).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (CL_{Cr} < 19 ml/min), la dosis debe limitarse a 2 comprimidos al día (ver sección Farmacocinética).

Insuficiencia hepática

En pacientes con cirrosis grave (Clase C, puntuación de Child-Pugh), la dosis debe limitarse a 2 comprimidos al día (ver sección Farmacocinética).

En pacientes con alcoholismo crónico, tanto si presentan cirrosis leve o moderada como si no, no es necesario ajustar la dosis (ver sección Farmacocinética).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la tianeptina en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos (ver sección Advertencias).

La tianeptina está contraindicada en niños y adolescentes menores de 15 años (ver sección Contraindicaciones).

Forma de administración

Vía oral.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Asociaciones desaconsejadas

IMAO irreversibles (iproniazida)**:** debido al riesgo de colapso o hipertensión paroxística, hipertermia, convulsiones y muerte.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

En un estudio peri y posnatal en ratas con dosis tóxicas para las madres, se observó un aumento de las pérdidas posimplantación y posnatales (ver sección Datos preclínicos de seguridad).

No hay datos o estos son limitados (menos de 300 embarazos) sobre el uso de la tianeptina en mujeres embarazadas.

Por tanto, es preferible evitar el uso de la tianeptina durante el embarazo, independientemente del trimestre.

Es deseable mantener el buen equilibrio psíquico materno durante todo el embarazo. Si es necesario un tratamiento con la tianeptina para asegurar dicho equilibrio, éste debe instaurarse o proseguirse con una dosis eficaz durante todo el embarazo y si es posible en monoterapia, y se debe tener en cuenta el perfil farmacológico de la molécula para la vigilancia del recién nacido.

Lactancia

Se ha observado disfunción de la secreción de leche en ratas que recibieron dosis tóxicas para la madre (ver sección Datos preclínicos de seguridad).

Los antidepresivos tricíclicos se excretan en la leche materna, por lo tanto se desaconseja la lactancia mientras dure el tratamiento.

Fertilidad

En la rata, un estudio ha mostrado una disminución de la capacidad reproductiva en las hembras (aumento de las pérdidas preimplantación) en dosis tóxicas para la madre (ver sección Datos preclínicos de seguridad).

Se desconoce su repercusión clínica.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Ciertos pacientes pueden manifestar una disminución de la vigilancia. Se llama la atención a propósito de los riesgos de somnolencia vinculados al empleo de este medicamento, en particular en cuanto se refiere a los conductores de vehículos y usuarios de máquinas.

Sobredosis:

Síntomas

La experiencia relativa a casos de intoxicación aguda por tianeptina (cantidad máxima: 2250 mg, ingeridos en una sola toma) pone de manifiesto, principalmente, trastornos de la vigilancia que pueden llegar hasta el coma, en particular en caso de intoxicación múltiple.

Tratamiento

No se conoce ningún antídoto específico para la tianeptina. En caso de intoxicación aguda, se deberá instaurar un tratamiento sintomático y una vigilancia rutinaria. Se recomienda el seguimiento médico en un centro especializado.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: OTROS ANTIDEPRESIVOS, código ATC: N06AX14

Mecanismo de acción

La tianeptina es un antidepresivo.

En el animal, la tianeptina posee las características siguientes:

La tianeptina aumenta la actividad espontánea de las células piramidales del hipocampo y acelera su recuperación después de su inhibición funcional;

La tianeptina aumenta la velocidad de recaptación de la serotonina por las neuronas de la corteza y del hipocampo.

In vitro, la tianeptina no tiene afinidad por los receptores monoaminérgicos y no inhibe la recaptación de serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) ni dopamina (DA). La tianeptina es capaz de modular la neurotransmisión glutamatérgica sináptica.

Se desconoce la repercusión exacta de cada efecto en la actividad antidepresiva.

Eficacia y seguridad clínica

Se llevaron a cabo cuatro ensayos con doble ciego y controlados con placebo para evaluar la eficacia a corto plazo de la tianeptina en el tratamiento de los episodios de depresión mayor en adultos: uno con dosis fijas (37,5 mg, 75 mg), dos con posibilidad de ajustar la dosis al alza o a la baja (dosis inicial de 37,5 mg; posteriormente 25, 37,5 o 50 mg) y uno en pacientes de edad avanzada (311 pacientes de 65años o más; ~100 pacientes por grupo, incluidos ~20 pacientes de más de 75 años en cada grupo) con posibilidad de ajustar la dosis al alza en función de la mejora tras 2 semanas de tratamiento (dosis inicial de 25 mg, posteriormente 25 mg o 50 mg). En los ensayos con adultos, el criterio principal fue el cambio de la puntuación total de la escala MADRS en comparación con la puntuación inicial para los ensayos con dosis fija o flexible.

Al final del tratamiento (6 semanas), la eficacia de la tianeptina fue significativa en los dos ensayos con dosis flexibles, pero no en el ensayo con dosis fijas. En un ensayo, la imipramina, que se utilizó como comparador activo, demostró la sensibilidad del ensayo.

En el estudio llevado a cabo con pacientes de edad avanzada (estudio con posibilidad de aumentar la dosis), tras 8 semanas de tratamiento se demostró una eficacia significativa de la tianeptina en el criterio principal (cambio de la puntuación total de la escala HAMD en comparación con la puntuación inicial). En este estudio, el escitalopram, utilizado como comparador activo, permitió demostrar la sensibilidad del ensayo.

El mantenimiento de la eficacia antidepresiva se evaluó en un ensayo de prevención de recaídas y recurrencias. Los pacientes que el investigador consideró que respondían al tratamiento (6 semanas de tratamiento "abierto" con tianeptina a una dosis diaria de 2 a 4 comprimidos, es decir 25-50 mg al día) se aleatorizaron para recibir tianeptina o placebo durante otros 16,5 meses adicionales. La tianeptina mostró eficacia con una superioridad estadísticamente significativa respecto al placebo ($p < 0,001$) en el criterio principal del ensayo: prevención de las recaídas o recurrencias medida por el tiempo hasta su aparición. La incidencia de recaídas tras 6 meses de seguimiento con doble ciego fue del 6 % para la tianeptina y del 22 % para el placebo. La incidencia de recaídas o recurrencias tras 18 meses de seguimiento con doble ciego fue del 16 % para la tianeptina y del 36 % para el placebo.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción

La absorción digestiva es rápida y completa.

Distribución

La distribución es rápida y se asocia a una fijación proteica de cerca del 94 %, principalmente en la albúmina.

Biotransformación

La tianeptina se metaboliza ampliamente en el hígado, principalmente mediante betaoxidación, sin participación del CYP450. Su metabolito principal, el ácido pentanoico (MC5), es activo y menos potente que la tianeptina.

Eliminación

La eliminación de la tianeptina se caracteriza por una semivida terminal corta de 3 horas, y una excreción esencialmente renal de la mayoría de los metabolitos.

Pacientes de edad avanzada, edad muy avanzada y débiles

En los pacientes de edad avanzada, las concentraciones plasmáticas de tianeptina aumentaron en un 30 % y las de MC5 prácticamente se duplicaron tras la administración de

una única dosis o de dosis repetidas, en comparación con las de los pacientes más jóvenes (ver sección 4.2).

En los pacientes de edad muy avanzada (87 ± 5 años) o débiles (45 ± 9 kg), se observó un aumento de la $C_{máx.}$ y la exposición (área bajo la curva, AUC) a la tianeptina y al MC5 tras una única administración (ver sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia renal grave (CL_{Cr} < 19 ml/min)

La farmacocinética de la tianeptina se mantuvo inalterada, si bien la exposición a MC5 casi se duplicó tras la administración de una dosis única y de dosis repetidas (ver sección Posología).

Pacientes con cirrosis hepática grave (Clase C, puntuación de Child-Pugh**)**

La exposición a la tianeptina y al MC5, tras la administración de una dosis de 12,5 mg, se ve aumentada en comparación con la exposición en pacientes adultos depresivos (ver sección Posología).

En caso de cirrosis más leve, como en pacientes con alcoholismo crónico, los efectos sobre los parámetros farmacocinéticos son insignificantes (ver sección Posología).

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos de estudios convencionales sobre genotoxicidad y carcinogenia no muestran riesgos especiales para los seres humanos.

En el estudio de fertilidad, se observó un aumento de las pérdidas preimplantación con la dosis tóxica para las madres de 45 mg/kg/día (es decir, 12 veces la dosis en humanos determinada según la superficie corporal).

La tianeptina no es teratógena en ratas y conejos.

En el estudio peri y posnatal, se observó una disfunción de la secreción de leche y un aumento de las pérdidas posimplantación y posnatales en ratas con la dosis tóxica para las madres de 45 mg/kg/día (es decir, 12 veces la dosis en humanos determinada según la superficie corporal).

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de octubre de 2018.