

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Stablon 12,5 mg Comprimidos revestidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

A substância ativa é a tianeptina sódica.
Cada comprimido contém 12,5 mg de tianeptina sódica.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Sacarose – 30,55 mg

Manitol (E421) – 101 mg

Sódio – 0,015 mg (sob a forma de carboximetilcelulose sódica)

Sódio – 0,025 mg (sob a forma de bicarbonato de sódio)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido.

Comprimidos brancos e ovais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

- Estados depressivos neuróticos e reativos.
- Estados ango-depressivos com queixas somáticas nomeadamente digestivas.
- Estados ango-depressivos observados no alcoólico em período de desintoxicação.

4.2 Posologia e modo de administração

- A posologia recomendada é de 1 comprimido doseado a 12,5 mg três vezes por dia, de manhã, ao meio-dia e à noite, no início das principais refeições.

Populações especiais

Idosos

A eficácia e segurança de tianeptina foram estabelecidas nos doentes deprimidos idosos (>65 anos) (ver secção 5.1). Não é necessário ajustar a dose em relação à idade.

Nos doentes idosos debilitados (<55 kg), a posologia deve ser 2 comprimidos/dia (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Nos doentes com compromisso renal grave (CLCR <19 mL/min), a posologia deve ser 2 comprimidos/dia (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Nos doentes com cirrose grave (Classe C, na escala de "Child Pugh"), a posologia deve ser 2 comprimidos/dia (ver secção 5.2).

Nos alcoólicos crónicos, tanto ligeira ou moderadamente cirrótico ou não cirrótico, não é necessária nenhuma adaptação posológica.

População pediátrica

A segurança e eficácia da tianeptina em crianças e adolescentes com menos de 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis (ver secção 4.4).

Descontinuação do tratamento

Deve ser evitada a descontinuação abrupta do tratamento. A dosagem deve ser reduzida gradualmente durante um período de 7 a 14 dias, de modo a reduzir o risco de reações de privação (ver secções 4.4).

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Suicídio/ideação suicida/agravamento da situação clínica:

A depressão está associada ao aumento do risco de ideação suicida, autoagressividade e suicídio (pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio).

O risco prevalece até que ocorra remissão significativa dos sintomas. Como durante as primeiras semanas ou mais de tratamento pode não se verificar qualquer melhoria, os doentes deverão ter uma vigilância mais rigorosa até que essa melhoria ocorra. De acordo com a prática clínica, em geral o risco de suicídio pode aumentar nas fases iniciais da recuperação.

Os doentes com história de pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio, que apresentem um grau significativo destes sintomas antes do início do tratamento, apresentam também um maior risco de ideação suicida ou de tentativa de suicídio, devendo por este motivo ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento. Uma meta-análise de estudos clínicos controlados com placebo em adultos com distúrbios psiquiátricos demonstrou um aumento do risco de comportamentos relacionados com o suicídio em doentes com menos de 25 anos a tomar antidepressivos, comparativamente aos doentes a tomar placebo. A terapêutica medicamentosa deverá ser acompanhada de uma monitorização rigorosa em particular nos doentes de maior risco especialmente na fase inicial do tratamento ou na sequência de alterações posológicas.

Os doentes, e os prestadores de cuidados de saúde, devem ser alertados para a necessidade de monitorização relativamente a qualquer agravamento da sua situação clínica, pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio e para procurar assistência médica imediatamente, caso estes ocorram.

Tal como com qualquer medicamento psicotrópico, a ingestão de álcool deve ser evitada durante o tratamento com a tianeptina.

Se o doente necessitar duma anestesia geral, o anestesista deve ser informado do tratamento, e o medicamento interrompido 24 ou 48 horas antes da intervenção.

Em caso de urgência, a intervenção poderá efetuar-se sem interrupção prévia; deve ser realizada a monitorização pré-operatória.

Não exceda as doses recomendadas.

Abuso/dependência e síndrome de privação:

Os doentes com história de dependência de drogas ou álcool têm de ser mantidos sob vigilância apertada para evitar o aumento da dosagem.

Após a descontinuação do tratamento com tianeptina, foram observados em alguns doentes sintomas de privação, entre os quais: ansiedade, dor muscular, dor abdominal, insónia, dor nas articulações. Quando o tratamento é iniciado, o doente deve ser informado sobre o risco de síndrome de privação na descontinuação do tratamento.

Se pretender interromper o tratamento, a dosagem deve ser reduzida gradualmente durante um período de 7 a 14 dias (ver secção 4.2).

A associação com IMAOs não é recomendável: é necessário um intervalo de duas semanas entre o tratamento com IMAOs e o tratamento com a tianeptina. É requerido um intervalo de apenas 24 horas, quando a tianeptina é substituída por um IMAO.

Hiponatremia

Foi notificada hiponatremia com o uso de tianeptina, provavelmente devido a uma síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIHAD). A maioria dos casos foi relatada em idosos, especialmente quando associada a uma história recente de alteração do balanço hídrico ou condição que predisponha a uma. Deve-se ter precaução em doentes com risco aumentado de hiponatremia, tais como doentes idosos, cirróticos, desidratados ou aqueles tratados com diuréticos.

População pediátrica

A tianeptina não é recomendada para o tratamento da depressão em doentes com menos de 18 anos de idade, uma vez que a segurança e eficácia da tianeptina não foram estabelecidas para este grupo etário. Em estudos clínicos com crianças e adolescentes tratados com outros antidepressivos, comportamentos relacionados com o suicídio (tentativas de suicídio e pensamentos suicidas), e hostilidade (predominantemente agressão, comportamentos de oposição e fúria) foram mais frequentemente observados quando comparados com os tratados com placebo.

Este medicamento contém sacarose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, mal absorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém manitol (E421). Pode ter efeito laxante ligeiro.

Este medicamento contém sódio. Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Associações não aconselháveis

- Com IMAOs irreversíveis (iproniazida): risco de colapso cardiovascular ou hipertensão paroxística, hipertermia, convulsões, morte.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Num estudo peri- e pós-natal, foi observado um aumento de perdas pós-implantação e pós-natal em ratos tratados com uma dose maternotóxica (ver secção 5.3)

A quantidade de dados sobre a utilização de tianeptina em mulheres grávidas, é limitada (menos de 300 gravidezes expostas) ou inexistente.

Por isso, é preferível não usar a tianeptina em qualquer altura da gravidez.

É preferível manter um bom equilíbrio psíquico da mãe durante a gravidez. Se o tratamento com tianeptina é necessário para assegurar este equilíbrio, o mesmo deve ser iniciado ou continuado na dose necessária durante a gravidez e se possível em monoterapia e deve ser tido em conta o perfil farmacológico da molécula, quando o recém-nascido for observado.

Amamentação

Foi observada disgalactia em ratos fêmea na dose maternotóxica (ver secção 5.3).

Os antidepressivos tricíclicos são excretados no leite materno; e por isso o aleitamento é desaconselhado durante o tratamento.

Fertilidade

Um estudo de fertilidade em ratos demonstrou uma redução da atividade reprodutiva (aumento das perdas de pré-implantação) nas doses maternotóxicas (ver secção 5.3).

Não estão disponíveis dados clínicos nos seres humanos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Certos doentes podem sentir uma diminuição da vigília.

Chama-se a atenção dos condutores e utilizadores de máquinas para o risco de sonolência com o uso deste medicamento.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os efeitos indesejáveis da tianeptina notificados nos ensaios clínicos são de intensidade ligeira. Eles consistem principalmente em náusea, obstipação, dor abdominal, sonolência, cefaleias, boca seca e tonturas.

Tabela com a lista de reações adversas

As seguintes reações adversas foram notificadas durante os estudos clínicos e/ou uso da tianeptina na pós-comercialização e são apresentados segundo a seguinte classe de frequência:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Muito raros ($< 1/10.000$)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

| Classes de sistemas de órgãos | Frequência | Termo preferido |
|--|------------------|---|
| Doenças do metabolismo e da nutrição | Frequentes | Anorexia |
| | Desconhecido* | Hiponatremia |
| Perturbações do foro psiquiátrico | Frequentes | Pesadelos |
| | Pouco frequentes | Abuso e dependência de drogas, em particular em pessoas com menos de 50 anos com história de dependência de drogas ou álcool |
| | Desconhecido* | Foram notificados casos de ideação/comportamento suicida durante o tratamento com tianeptina ou pouco tempo após a sua descontinuação (ver secção 4.4). |
| | | Estado confusional, alucinação |
| Doenças do sistema nervoso | Frequentes | Insónias |
| | | Sonolência |
| | | Tonturas |
| | | Cefaleias |
| | | Lipotimia |
| | | Tremor |
| | Desconhecido* | Perturbações extrapiramidais |
| | | Discinesia |
| Cardiopatias | Frequentes | Taquicardia |
| | | Extrassístoles |
| | | Precordialgias |
| Vasculopatias | Frequentes | Afrontamentos |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Frequentes | Dispneia |
| Doenças gastrointestinais | Frequentes | Gastralgia |
| | | Dor abdominal |
| | | Boca seca |
| | | Náusea |
| | | Vómitos |

| | | |
|--|------------------|--|
| | | Obstipação |
| | | Flatulência |
| Afeções hepatobiliares | Desconhecidos* | Aumento das enzimas hepáticas |
| | | Hepatites que podem, em casos excepcionais, ser graves |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Pouco frequentes | Eritema maculopapular ou eritematoso |
| | | Pruridos |
| | | Urticária |
| | Desconhecido* | Acne |
| | | Dermatite bolhosa, em casos excepcionais |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Frequentes | Mialgias |
| | | Lombalgias |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Frequentes | Astenia |
| | | Sensação de nó na garganta |

* Experiência pós-comercialização.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFAMED, I. P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa

Av. Brasil 53 1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas:

A experiência com tianeptina em sobredosagem (a quantidade máxima foi de 2250 mg em dose única) indicou sinais e sintomas que incluíram: Estado confusional, convulsão, sonolência, boca seca e dificuldade respiratória, principalmente quando a tianeptina foi associada ao álcool.

Tratamento:

Em todos os casos, interromper o tratamento e vigiar atentamente o doente.

- A lavagem gástrica pode ser realizada, se o medicamento foi ingerido nas 2 horas anteriores à hospitalização. Após este intervalo de tempo, o carvão ativado pode ser administrado.

- Vigilância cardiorrespiratória, metabólica e renal.
- Tratamento sintomático de quaisquer manifestações clínicas, especialmente ventilação assistida, correção das perturbações metabólicas e renais.

Não se conhece antídoto específico para a tianeptina.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.9.3 - Sistema Nervoso Central. Psicofármacos. Antidepressores, código ATC: N06AX14.

A tianeptina é um antidepressivo.

Nos animais, a tianeptina tem as seguintes propriedades:

- Aumenta a atividade espontânea das células piramidais no hipocampo e acelera a sua recuperação após inibição funcional;
- Aumenta a taxa de reabsorção da serotonina pelos neurónios no córtex e no hipocampo.

A tianeptina não tem nenhuma afinidade *in vitro* para os recetores mono-aminérgicos e não inibe a absorção de 5-HT, NA ou DA. A tianeptina pode modular a neurotransmissão sináptica glutamatérgica.

A contribuição exata de cada efeito para a atividade antidepressiva é desconhecida.

Eficácia e segurança clínicas

Quatro estudos clínicos em dupla ocultação controlados com placebo, foram realizados para investigar a eficácia a curto termo da tianeptina na perturbação depressiva major em adultos, um com doses fixas (37,5 mg, 75 mg) e dois com a possibilidade de titulação da dose, para cima ou para baixo (dose inicial 37,5 mg em seguida 25, 37,5 ou 50 mg) e um em doentes idosos (311 doentes com 65 anos ou mais anos; \approx 100 doentes por cada braço do estudo, incluindo \approx 20 doentes com mais de 75 anos em cada braço do estudo) com a possibilidade de aumentar de acordo com as melhorias do doentes após 2 semanas de tratamento (25 mg depois 25 mg ou 50 mg). No estudo com adultos, o objetivo primário era a alteração na pontuação total MADRS relativamente à pontuação inicial para os estudos de dose fixa ou flexível.

No final do tratamento (6 semanas), a eficácia significativa da tianeptina foi demonstrada nos 2 estudos com dose flexível, mas não no estudo com dose fixa. Num estudo foi utilizado um controlo ativo, imipramina e isto mostrou a sensibilidade do estudo. No estudo com idosos (estudo com a possibilidade de aumentar a dose), após 8 semanas de tratamento, foi demonstrada a eficácia significativa com tianeptina em relação ao objetivo primário (alteração da pontuação total HAMD relativamente à pontuação inicial). A substância ativa usada como controlo neste estudo, escitalopram, demonstrou a sensibilidade do mesmo.

A manutenção da eficácia antidepressiva foi avaliada num estudo de recaída e prevenção da recorrência. Os doentes que responderam a 6 semanas de tratamento agudo em estudo aberto com tianeptina numa dose flexível diária de 2 a 4 comprimidos (25 a 50 mg por dia) foram, de acordo com a avaliação do investigador, aleatorizados quer para a tianeptina quer para o placebo durante mais 16,5 meses. No objetivo primário, prevenção de recaída depressiva ou de recorrência, medida pelo tempo até à recaída ou recorrência, a tianeptina demonstrou uma superioridade

estatisticamente significativa em comparação com placebo ($p < 0,001$). A incidência da recaída durante os 6 meses de acompanhamento em dupla ocultação foi de 6% e 22% para tianeptina e placebo, respetivamente. A incidência da recaída ou recorrência durante os 18 meses de acompanhamento em dupla ocultação foi de 16% e 36%, respetivamente.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A absorção gastrointestinal é rápida e completa.

Distribuição

A distribuição é rápida e está associada a uma fixação proteica de aproximadamente 94%, principalmente à albumina.

Biotransformação

A tianeptina é extensivamente metabolizada no fígado, principalmente via beta-oxidação, não através da via CYP450. O seu metabolito principal é o ácido pentanóico (MC5), menos potente do que a tianeptina.

Eliminação

A eliminação da tianeptina é caracterizada por uma semivida terminal curta de 3 horas, com a maioria dos metabolitos recuperados na urina.

Doentes idosos, muito idosos e debilitados

Nos doentes idosos, as concentrações de tianeptina foram aumentadas em 30% e as de MC5 foram aproximadamente duplicadas após administração única e administrações repetidas, em comparação com os mais jovens (ver secção 4.2).

Nos doentes muito idosos (87 ± 5 anos) e debilitados (45 ± 9 kg), foi observado um aumento significativo da C_{max} e AUC da tianeptina e do MC5 após administração única (ver secção 4.2).

Doentes com compromisso renal grave (CLCR <19 ml/min)

A farmacocinética da tianeptina não é alterada, mas a AUC do MC5 é aproximadamente duplicada após administração única e administrações repetidas (ver secção 4.2).

Doentes com cirrose hepática grave (Classe C, Escala de "Child-Pugh")

A AUC de ambos, tianeptina e MC5, após a toma duma dose de 12,5 mg, aumenta em comparação com os doentes deprimidos adultos (ver secção 4.2).

Em condições de cirrose ligeira, tais como para alcoólicos crónicos, os efeitos sobre os parâmetros farmacocinéticos são negligenciáveis (ver secção 4.2)

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, com base nos estudos convencionais de genotoxicidade e carcinogenicidade.

Num estudo convencional de fertilidade, foi observado um aumento nas perdas de pré-implantação na dose maternotóxica de 45 mg / kg / dia (cerca de 12 vezes a dose humana com base na área de superfície corporal). A tianeptina não foi teratogénica em ratos e coelhos.

Num estudo peri- e pós-natal, foram observadas disgalactia em ratos fêmea e aumento de perdas pós-implantação e pós-natais em ratos tratados com uma dose maternotóxica de 45 mg / kg / dia (cerca de 12 vezes a dose humana com base na área de superfície corporal).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Amido de milho
Manitol
Talco
Estearato de magnésio
Etilcelulose
Monoleato de glicerilo
Povidona
Polissorbato 80
Carboximetilcelulose sódica
Sílica coloidal anidra
Dióxido de titânio (E171)
Bicarbonato de sódio
Sacarose
Capol 600

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de 15 e 60 comprimidos acondicionados em blisters PVC/Alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

SERVIER PORTUGAL- Especialidades Farmacêuticas, Lda.
Torre Oriente – Av^a Colégio Militar 37F – piso 6 – fração B

1500-180 Lisboa
Tel: 21 312 20 00
E-mail: servier.portugal@servier.com

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 9790501 - 15 comprimidos revestidos, 12,5 mg, blisters de PVC/Alumínio.
N.º de registo: 9790527 - 60 comprimidos revestidos, 12,5 mg, blisters de PVC/Alumínio.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de agosto de 1991
Data da última renovação: 21 de abril de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

04/2023