

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Stablon - Dragees

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Dragee enthält 12,5 mg Tianeptin Natriumsalz.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 23,946 mg Saccharose pro Dragee.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißer, ovale überzogene Tabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Stablon wird zur Behandlung von depressiven Episoden unterschiedlicher Schweregrade bei Erwachsenen (ab 18 Jahren) angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene:

Die empfohlene Dosierung beträgt 1 Dragee (12,5 mg) dreimal täglich (Morgens, Mittags und Abends) vor oder während den Mahlzeiten.

Bei Abbruch oder Unterbrechung der Behandlung sollte Tianeptin nicht plötzlich abgesetzt, sondern die Dosierung über einen Zeitraum von 7 bis 14 Tagen schrittweise reduziert werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Wirksamkeit und Sicherheit von Tianeptin wurden bei älteren depressiven Patienten (> 65 Jahre) erhoben (siehe Abschnitt 5.1). Es muss keine Dosisanpassung im Verhältnis zum Alter vorgenommen werden.

Bei schwächlichen älteren Patienten (< 55 kg) beträgt die Dosierung 2 Tabletten pro Tag (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance <19 ml/min) beträgt die Dosierung 2 Tabletten pro Tag (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose (Klasse C, Child Pugh-Skala) beträgt die Dosierung 2 Tabletten pro Tag (siehe Abschnitt 5.2). Bei chronischen Alkoholikern, mit leichter oder mittelschwerer Leberzirrhose oder ohne Leberzirrhose, ist keine Dosierungsanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tianeptin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Suizid/suizidale Gedanken oder klinische Verschlechterung:

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko suizidaler Gedanken, Selbstverletzung und Suizid (suizidales Verhalten) verbunden. Dieses Risiko bleibt bis zum Erreichen einer signifikanten Remission bestehen. Da die klinische Verbesserung nach mehreren Wochen der Behandlung möglicherweise nicht erreicht werden kann, sollten Patienten daher bis zum Eintritt einer Verbesserung engmaschig überwacht werden. Die klinische Erfahrung hat gezeigt, dass das Suizidrisiko in den früheren Stadien der Besserung steigen kann.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder –versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Metaanalyse von placebokontrollierten, klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo. Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen, einhergehen.

Patienten (und deren Familie und Freunde) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalen Gedanken/ Verhalten oder jeglicher ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen und sollen unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

- Wie bei jedem Psychopharmakon, sollte die Einnahme von Alkohol während der Behandlung mit Tianeptin vermieden werden.
- Im Falle einer notwendigen Vollnarkose muss der Anästhesist informiert und das Arzneimittel 24 oder 48 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt werden.
- In Notfällen kann der chirurgische Eingriff ohne vorangehende Auswaschphase durchgeführt werden, eine perioperative Beobachtung sollte durchgeführt werden.
- Wie bei allen psychotropischen Medikamenten sollte im Falle einer notwendigen Unterbrechung der Behandlung die Dosis graduell über einen Zeitraum von 7 bis 14 Tagen reduziert werden.
- Im Falle einer vergangenen Medikamenten- oder Alkoholabhängigkeit sollte der Patient unter strenger Überwachung stehen um eine Erhöhung der Dosis zu vermeiden.
- Die empfohlene Dosis sollte nicht überschritten werden.
- Die gleichzeitige Behandlung mit MAO-Hemmern ist nicht ratsam: Zwischen der Behandlung mit MAO-Hemmern und der Behandlung mit Tianeptin ist eine Auswaschphase von zwei Wochen erforderlich. Bei einer Umstellung von Tianeptin auf einen MAO Hemmer ist eine Auswaschphase von 24 Stunden ausreichend.

- Dieses Arzneimittel enthält Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.
- *Natriumgehalt*
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1mmol Natrium (23mg) pro Dragee, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Kinder und Jugendliche

Tianeptin wird nicht zur Behandlung von Depressionen bei Patienten unter 18 Jahren empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Tianeptin in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde. In klinischen Studien, in welchen Kinder und Erwachsene mit anderen Antidepressiva behandelt wurden, wurden suizidales Verhalten (Suizidversuche und suizidale Gedanken) und Feindseligkeit (vorwiegend Aggression, oppositionelles Verhalten und Wut) öfters als bei der Behandlung mit Placebo beobachtet.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

ABZURATENDE KOMBINATIONEN

Mit irreversiblen MAO Hemmern (Iproniazid): Risiko von kardiovaskulärem Kollaps oder paroxysmaler Hypertension, Hyperthermie, Krämpfen, Tod.

In Anbetracht der ernsten und manchmal letalen Wechselwirkungen bei gleichzeitiger oder sofort darauf folgenden Gabe von MAO-Hemmern und anderen Antidepressiva, ist zwischen der Behandlung mit MAO-Hemmern und der Behandlung mit Tianeptin eine Auswaschphase von zwei Wochen erforderlich. Bei einer Umstellung von Tianeptin auf einen MAO Hemmer ist eine Auswaschphase von 24 Stunden ausreichend.

Da der Metabolismus von Tianeptin vorwiegend durch Beta-Oxidation und nicht wie sonst häufiger über das Zytochrom P450-System erfolgt, sind in dieser Hinsicht keine Wechselwirkungen zu erwarten und sind auch nicht beobachtet worden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

In einer peri- und postnatalen Studie wurden bei maternotoxischen Dosierungen erhöhte post-Implantationen und post-natale Verluste in Ratten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Es gibt keine oder nur limitierte Daten (Ergebnisse von weniger als 300 Schwangerschaften) über die Verwendung von Tianeptin bei schwangeren Frauen.

Tianeptin sollte daher vorzugsweise nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden, egal zu welchem Trimester der Schwangerschaft.

Das Beibehalten des mütterlich ausgeglichenen, psychischen Gleichgewichts ist während der gesamten Schwangerschaft vorzuziehen. Ist eine medizinische Behandlung mit Tianeptin zur Aufrechterhaltung dieses Gleichgewichts indiziert, sollte eine Behandlung mit notwendiger Dosierung begonnen oder fortgesetzt werden, während der gesamten Schwangerschaft und wenn möglich als Monotherapie.

Das pharmakologische Profil des Moleküls ist bei der Beobachtung des Neugeborenen zu beachten.

Stillzeit:

Dysgalaktie der Muttertiere wurde bei maternotoxischer Dosierung in Ratten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Da trizyklische Antidepressiva in die Muttermilch übergehen, ist das Stillen während der Behandlung mit Tianeptin nicht empfohlen.

Fertilität:

Eine Fertilitätstudie zeigte verminderte Fortpflanzungsleistungen (Erhöhung von Pre-Implantations Verlusten) bei maternotoxischer Dosierung in Ratten (siehe Abschnitt 5.3). Es gibt keine verfügbaren klinischen Daten zur Wirkung beim Menschen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei einigen Patienten führt die Einnahme des Medikaments zu verminderter Aufmerksamkeit. Die Patienten sind auf das Risiko von Somnolenz hinzuweisen und darauf, dass Tianeptin die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

Die während der Einnahme von Tianeptin aufgetretenen Nebenwirkungen in klinischen Studien waren von leichter Intensität. Diese waren hauptsächlich Übelkeit, Verstopfung, abdominale Schmerzen, Somnolenz, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit und Schwindel.

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden während klinischen Studien und/oder nach Markteinführung von Tianeptin beobachtet und sind nach folgenden Häufigkeiten gereiht:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Anorexie
	Unbekannt*	Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Alpträume
	Gelegentlich	Medikamentenmissbrauch- und Abhängigkeit, ins besonders bei Patienten unter 50 Jahren mit einer früheren Alkohol- oder Medikamenten-abhängigkeit.
	Unbekannt*	Während der Behandlung oder kurz nach Abbruch der Behandlung mit Tianeptin wurden Fälle von suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Verwirrungszustand, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Insomnie
		Somnolenz
		Schwindel
		Kopfschmerzen
		Ohnmacht
	Tremor	
Unbekannt*	Extrapyramidale Störungen Dyskinesie	
Herzerkrankungen	Häufig	Tachykardie
		Extrasystolen
		Brustschmerzen
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Dyspnoe
Erkrankungen des	Häufig	Gastralgie

Gastrointestinaltrakt		Abdominale Schmerzen
		Mundtrockenheit
		Nausea
		Erbrechen
		Verstopfung
		Flatulenzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Makulopapulöser oder erythematöser Ausschlag
		Pruritus
		Urtikaria
	Unbekannt*	Akne
		In Ausnahmefällen bullöse Dermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Myalgie
		Lumbalschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie
		Kloßgefühl im Hals
Leber- und Gallenerkrankungen	Unbekannt*	Erhöhte Leberenzymwerte
		Hepatitis, in Ausnahmefällen schwerwiegend

*Beobachtungen nach Markteinführung

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome:

Die Erfahrung mit Überdosierung von Tianeptin (maximal erreichte Überdosierung: 2250mg bei einmaliger Einnahme) hat folgende Anzeichen und Symptome gezeigt: Verwirrungszustände, Konvulsionen, Somnolenz, Mundtrockenheit und Atemnot, hauptsächlich bei gleichzeitiger Einnahme von Tianeptin und Alkohol.

Behandlung:

In jedem Fall von Überdosierung muss die Behandlung beendet und der Patient streng überwacht werden.

- Magenspülung wenn die Einnahme des Arzneimittels weniger als 2 Stunden vor Hospitalisierung stattgefunden hat. Bei Überschreiten des Zeitraums kann Aktivkohle verabreicht werden.
- Kardiorespiratorische Beobachtung, Überwachung von Stoffwechsel und Nierenfunktion.
- Symptomatische Behandlung aller klinischen Ereignisse, vor allem unterstützende Sauerstoffzufuhr und Korrektur von Stoffwechsel- und Nierenstörungen.

Ein spezielles Gegenmittel für Tianeptin ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antidepressiva - ATC-Code: N06AX14

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen:

Tianeptin ist ein Antidepressivum.

Bei Tieren hat Tianeptin folgende Eigenschaften:

- Tianeptin steigert die spontane Aktivität der Pyramidenzellen im Hippokampus und beschleunigt ihre Wiederherstellung nach funktioneller Hemmung
- Tianeptin steigert die Wiederaufnahme von Serotonin durch die Nervenzellen in der Hirnrinde sowie im Hippokampus.
- Tianeptin hat keine *in vitro* Affinität für monoaminerge Rezeptoren und hemmt nicht die Aufnahme von 5-HT, NA oder DA. Tianeptin könnte die synaptische glutamaterge Neurotransmission modulieren.

Der genaue Beitrag der einzelnen Effekte zur antidepressiven Wirkung ist jedoch nicht bekannt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit:

Vier doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien wurden zur Untersuchung der Kurzzeit-Wirksamkeit von Tianeptin bei Major Depressionen bei Erwachsenen, eine mit einer Fixdosierung (37,5 mg, 75 mg) und zwei mit möglicher Auf- oder Abtitration der Dosis (Initialdosis 37,5 dann 25, 37,5 oder 50mg) und eine bei älteren Patienten (311 Patienten über 65 Jahre und darüber: ~100 Patienten pro Behandlungsgruppe, einschließlich ~20 Patienten über 75 Jahre in jeder Behandlungsgruppe) mit einer potentiellen Dosissteigerung je nach Verbesserung des Patientenzustandes nach 2 Wochen der Behandlung (25mg, dann 25mg oder 50mg) durchgeführt. In den Erwachsenenstudien war der primäre Endpunkt die Änderung der MADRS Gesamtpunktezahl im Vergleich zum Ausgangswert für Studien mit Fixdosierung und flexibler Dosierung.

Am Ende der Behandlung (6 Wochen) wurde die signifikante Wirksamkeit von Tianeptin in den 2 Studien mit flexibler Dosierung nachgewiesen, nicht aber in der Fixdosis-Studie. In einer der Studien wurde Imipramin als aktive Kontrolle verwendet; die Assaysensitivität wurde nachgewiesen.

In der Studie mit den älteren Patienten (Studie mit potentieller Dosissteigerung) wurde die signifikante Wirksamkeit von Tianeptin bezogen auf den primären Endpunkt (HAMD Änderung der Gesamtpunktezahl im Vergleich zum Ausgangswert) nach 8 Wochen der Behandlung gezeigt. Die aktive Kontrolle, Escitalopram, die in dieser Studie verwendet wurde, zeigte Assaysensitivität.

Die Aufrechterhaltung der antidepressiven Wirksamkeit wurde in einer Studie zur Rückfallprävention und Rezidivprophylaxe untersucht. Patienten, die auf eine 6-wöchige Akuttherapie mit offener Dosierung von Tianeptin mit flexibler täglicher Dosierung von 2 bis 4 Tabletten (25 bis 50 mg/Tag) gemäß der Beurteilung der Investigatoren ansprachen, wurden für weitere 16,5 Monate entweder Tianeptin oder Placebo randomisiert zugeteilt.

Tianeptin zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo ($p < 0,001$) bezogen auf den primären Endpunkt der depressiven Rückfallprävention und Rezidivprophylaxe, bestimmt durch Messung der Zeit bis zum Rückfall oder Rezidiv. Die Inzidenz von Rückfällen während der 6-monatigen Verlaufskontrolle nach der Doppelblind-Studie betrug 6% bei Tianeptin und 22% bei Placebo. Die Inzidenz von Rückfällen oder Rezidiv während der 18-monatigen Verlaufskontrolle nach der Doppelblind-Studie betrug 16% bzw. 36%.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tianeptin wird rasch und vollständig resorbiert, wobei die Nahrungsaufnahme einen vernachlässigbaren Einfluss hat.

Verteilung

Die Verteilung erfolgt rasch und ist mit einer Proteinbindung von ungefähr 94%, vor allem an Albumin, verbunden.

Biotransformation

Tianeptin wird weitestgehend in der Leber über Beta-Oxidation verstoffwechselt und nicht über den CYP450 Weg. Der Hauptmetabolit ist aktive Pentansäure (MC5), die weniger wirksam als Tianeptin ist.

Elimination

Die Elimination von Tianeptin ist durch eine kurze Halbwertszeit von 3 Stunden charakterisiert, wobei die meisten Metabolite im Urin wiedergefunden wurden.

Ältere Patienten, sehr alte und schwächliche Patienten

Bei älteren Patienten war die Tianeptin-Konzentration um 30% erhöht und jene von MC5 war nach Einmalgabe und wiederholter Verabreichung in etwa doppelt so hoch verglichen zu jüngeren Patienten (siehe Abschnitt 4.2).

Bei sehr alten (87 ± 5 Jahre) und schwächlichen (45 ± 9 kg) Patienten wurde eine signifikante Erhöhung der C_{max} und AUC von Tianeptin und MC5 nach Einmalgabe beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Cl_{CR} < 19ml/min)

Die Pharmakokinetik von Tianeptin ist unverändert aber die AUC von MC5 ist nach Einmalgabe und wiederholter Verabreichung in etwa doppelt so hoch (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit schwerer Leberzirrhose (Klasse C, Child Pugh's Skala)

Die AUC von Tianeptin und MC5 nach einer Dosisaufnahme von 12,5 mg ist erhöht im Vergleich zu erwachsenen, depressiven Patienten (siehe Abschnitt 4.2).

Bei leichteren Formen von Leberzirrhose, wie bei chronischen Alkoholikern, sind die Auswirkungen auf die pharmakokinetischen Parameter vernachlässigbar (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zu Gentoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In einer konventionellen Fertilitätsstudie wurde bei maternotoxischer Dosierung von 45mg/kg/Tag (ungefähr die zwölfwache humane Dosis basierend auf Körperoberfläche) eine Erhöhung der Pre-Implantations Verluste beobachtet. Tianeptin war nicht teratogen in Ratten und Mäusen.

In einer peri- und postnatalen Studie wurden bei maternotoxischer Dosierung von 45mg/kg/Tag (ungefähr die zwölfwache humane Dosis basierend auf Körperoberfläche) in Ratten Dysgalaktie der Muttertiere und erhöhte post-Implantation sowie post-natale Verluste beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke
Mannitol (E-421)
Magnesiumstearat
Talkum
Natriumhydrogencarbonat
Carmellose Natrium

weißes Bienenwachs
Titandioxid (E-171)
Ethylcellulose
Glycerin monoleat
Polysorbat 80
Povidon
Saccharose
wasserfreies kolloidales Siliziumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (PVC / Aluminium) zu 30, 60 und 90 überzogenen Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

SERVIER AUSTRIA GmbH
Mariahilferstraße 20
A-1070 Wien
Tel.: +43 1 524 39 99
Fax.: +43 1 524 39 99 9
office@at.netgrs.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 1-23053

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09.06.1999
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07.01.2013

10. STAND DER INFORMATION

03/2018

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.