


[www.osakidetza.euskadi.eus/cevime](http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime)


## TIANEPTINA

### Abusu- eta mendetasun-arrisku potentziala duen antidepressibo eta beste errialde batzuetan erretiratu dena

Merkatuko izena eta aurkezpenak:

**ZINOSAL® (Juste S.A.Q.F)**

12,5 mg, geruzarekin estalitako 90 pilula, E.F.G (22,48 €)

Nahitaez adierazi beharreko eszzipienteak:

Manitol (91,90 mg),  
Sodioa (0,64 mg: 0,0275 mmol)  
eta Arto-almidoia

Medikamentua emateko baldintzak:

Errezeta medikoarekin

Merkaturatze-data: 2015eko otsaila

Ebaluazio-data: 2015eko uztaila

Baimentzeko prozedura: Estatukoa

Tianeptina helduengan depresio larriaren tratamendurako baimenduta dagoen antidepressibo zikliko bat da. Egunean 3 aldiz hartzen da. Frantzian eskuragarri dago 1989az geroztik, ez dago baimenduta eremu anglosaxoiaren zati handi batean, eta hainbat herritan merkaturatetik kendu da.

Saiakuntza kliniko konparatiboetan tianeptinak beste antidepressibo trizikliko batzuen, Serotonina Bi-hurtzeko Inhibitzaile Selektiboen (ISRS) eta beste talde batzuetakoen antzeko eraginkortasuna izan zuen.

Bere segurtasuna gutxitan gertatzen diren ondorio kaltegarri moderatuei dago lotuta, baina abusu- eta mendetasun-arrisku potentziala du. 2012an, bere onura/arriskua profila baloratu ondoren, Frantziak estupefazienteen I zerrendan sartu zuen eta tratamenduaren iraupena 28 egunera mugatu zuen.

Depresio moderatu edo larrian lehen aukerako tratamendu farmakologikoa ISRSak osatzen dute baka- rrik edo interbentzio psikologikoekin konbinatuta. Gomendatutako ISRS antidepressiboekin konpara- tuta eraginkortasun-abantailarik eza eta bere adikzio-potentziala ikusita, ondoriozta daiteke tianepti- nak ez dakarrela aurrerapen terapeutikorik depresio larriaren tratamenduan.

*Sendagai berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmako- zainketako Unitateari jakinaraztea. Txartel horia beteta egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, OSABIDEn bitartez, edo Internet bidez, helbide honetan: <https://www.notificaRAM.es>*

Hobekuntza  
terapeutiko  
handia

Hobekuntza  
terapeutiko  
apala

Ona da  
egoera kon-  
kretuetarako

**EZ DAKAR  
HOBEKUNTZA  
TERAPEUTIKORIK**

Ezin da balio-  
etsi: informazio  
urriegia

**Idazkuntza Batzordea:** Iñigo Aizpurua, María Armendariz, Karmele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M<sup>a</sup> Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Fitxa hau **Ebaluazio txosten** zabalago baten laburpen gisa ater da. Ebaluazio hori interesatu guztien esku- menera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: [cevime-san@euskadi.eus](mailto:cevime-san@euskadi.eus)

**Kalifikazioa** batera esleitu dute Andaluziako eta EAeko CENMek. Hemen aurkezten den informa- zioa oraingoz eskuragarri dagoen guztia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoaren arabera.

## INDIKAZIOA, EKINTZA-MEKANISMOA ETA POSOLOGIA

Helduen depresio larriaren tratamendua<sup>1</sup>.

Tianeptina antidepresibo trizikliko bat (ATC) da eta Espainian 2015az geroztik merkaturatzen da, prozedura nazional bidez baimendua izanik, baina Frantzia eskuragarri dago 1989az geroztik<sup>2</sup>. Bere egitura kimikoa amineptinaren antzekoa da, beste antidepresibo pizgarri eta amfetamina motakoa, Espainian (1999) eta beste herrialde batzuetatik erretiratu zena beren mendekotasuna eta kontrako ondorioetatik (gibelean eta azalean)<sup>3</sup>. Ez dago baimenduta eremu anglosaxoiaren zati handi batean, eta hainbat herritan merkaturatzen kendu da<sup>3</sup>.

**Kontraindikaturak:** monoaminoxidasa inhibitzaile ez-selektiboekin (IMAO) batera hartzea. Bi asteko denbora-tartea behar da IMAO tratamenduaren eta tianeptina-tratamenduaren artean, eta 24 orduko tianeptina IMAO batekin ordeztu bada<sup>1</sup>.

**Posologia:** 12,5 mg, 3 aldiz egunean, otorduak egin baino lehen. 70 urtetik gorakoak diren eta giltzurrun-gutxiegitasuna duten pazienteei dosia murriztu behar zaie, eta egunean 2 pilula hartu behar dira<sup>1</sup>.

## ERAGINKORTASUN KLINIKOA

Tianeptinaren saiakuntza klinikoek hamarkada bat baino gehiago dute, honako hauek barnean hartuz: 8 konparazio-azterlan 3 hilabeteko gehieneko jarraipenarekin ISRSen aurrean (fluoxetina, paroxetina eta sertralina); 6 azterlan 8 asteko gehieneko jarraipenarekin ATCen aurrean (imipramina eta amitriptilina); eta 3 beste antidepresibo batzuen aurrean (mianserina eta maprotilina). Tianeptinaren garapen klinikoa xehetasunez ebaluatu du HAS agenzia frantziarrak<sup>2</sup>.

Tianeptinaren eta ISRSen konparazio-saiakuntzek, antzinatasun txikiaren dutenak izaki, ez zuten eraginkortasun-desberdintasunik frogatu depresio-sintomen murrizketari dagokionez, Hamiltonen edo Montgomery-Asbergen eskalen arabera (MADRS), jarraipenaldiak 6 astetik 3 hilabetera artekoak izanik<sup>2</sup>.

Tianeptina beste ATC batzuekin konparatzeko saiakuntzek, aurrekoen antzeko diseinuarekin eta 8 asteko gehieneko iraupenarekin, ez zuten eraginkortasun-diferentziarik frogatu; azterlan batean izan ezik, non tianeptina amitriptilina baino baxuagoa izan zen<sup>2</sup>.

## SEGURTASUNA

Tianeptinaren ondorioz jakinarazitako ondorio kaltegarriak, merkaturatzen hasi zenetik, oso gutxitan gertatzen dira eta moderatuak dira, baita pertsona zaharren kasuan ere<sup>2</sup>.

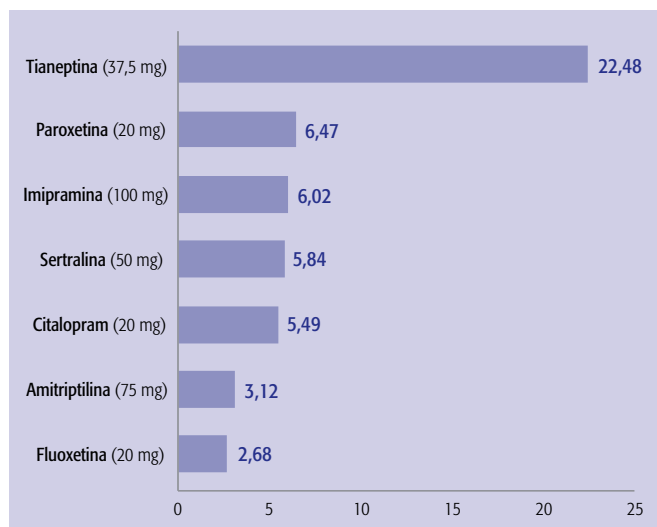
Hona hemen ondorio kaltegarri ohikoak: anorexia, amesgaiztoak, insomnioa, logalea, zorabioa, zefalea, konorte-galtzea, dardarak, ikusmenaren alterazioa, takikardia, bihotz-taupadak, estrasistoleak, bihotz aurreko mina (bularaldeko mina), beroaldiak, disnea, aho lehorra, idorreria, abdomeneko mina, goragaleak, gorakoak, dispepsia, beherakoa, flatulentzia, piroxia, bizkarreko mina, mialgiak, astenia, zinturreko korapiloaren sentazioa<sup>1</sup>.

2012an fitxa teknikoa aldatu zen Frantziako farmakozaintza-sistemak eskatuta<sup>2</sup>, maiztasun ezezaguna duten honako ondorio kaltegarri hauek barnean hartzeko: hiponatremia, nahasmendua eta haluzinazioak, sintoma estrapiramidalak, aknea eta dermatitis babaduna (ezohiko kasuetan), entzima hepatikoen gehikuntza eta hepatitis (bereziki larria)<sup>1</sup>.

Frantzia tianeptina-abusu eta -mendetasun kasuen jakinarazpena handitzen ari zenez 2012an onura/arriskua erlazioa berriro ebaluatu zen. Ezarri zuten erlazio hau positiboa izaten jarraitzen zuela, baina preskripzio eta dispentsatzeko baldintzak murriztu zituzten, estupefaziante eta psikotropikoen I. zerrendan sartu<sup>2,4</sup> eta preskripzioaren iraupena 28 egunerako murriztean<sup>2,4</sup>. Era berean, fitxa teknikoan informazio hau jarri behar izan zen: «droga- edo alkohol-mendetasun historiala baldin badago pazienteak oso hurbiletik zaindu behar dira dosi-igoerak saihesteko». Ondorio kaltegarri arraroen (1/1.000) zerrendan ere sartu zen:

«farmako-abusua, droga-mendekotasuna, bereziki droga-mendetasuneko edo alkohol-mendetasuneko aurrekariak dituzten 50 urtetik beherako pertsonengan».

## KOSTUA (€)/30 EGUN



## TERAPEUTIKAN DAGOKION LEKUA

Depresioa nagusitasun afektiboko erasan global (psikiko eta fisikoa) bat da, eta hori tratatzeko interbentzio psikoterapeutikoak eta farmakologikoak hartzen ditu barnean<sup>5,6</sup>.

Depresio larri moderatu edo astunean lehenik eta behin aukeratu diren farmakoak ISRSak dira, bakarrik hartuta edo batez ere interbentzio psikologikoekin konbinatuta. Ez bada erantzunik lortzen edo ez bada nahikoa, tratamendurako edo posologia-jarraibiderako eta dosifikazioarekiko atxikipena egiaztatu ondoren, aztertu behar da ISRS desberdin batera edo talde farmakologiko desberdineko antidepresibo batera aldatzeko aukera, bi antidepresiboen konbinazioa, edota tratamendua indartzea<sup>5</sup>.

Tianeptina ISRSen eta depresio larria tratatzeko beste trizikliko batzuen antzeko eraginkortasuna erakutsi duen ATC bat da. Izan ditzakeen aurkako ondorioak gutxitan gertatzen dira eta moderatuak dira, baina bere mendetasun- eta adikzio-potentzialaren ondorioz Frantzia estupefazianteen zerrendan sartu dute, horren ondorioz preskribatzeko eta dispentsatzeko murrizketak jarri.

Tianeptinak ez ditu abantailak erakutsi ISRS gomendatuekin alderatuta (paroxetina, fluoxetina, citalopram eta sertralina) ezta erabilera-esperientzia handiagoa eta prezio merkeagoa duten beste antidepresibo batzuen aurrean ere. Aurreko guztia kontuan izanik, **tianeptinak ez dakar aurrerapen terapeutikorik depresio larriaren tratamenduan.**

## BIBLIOGRAFIA

1. Ficha Técnica de Zinosal®. 2014. <http://www.aemps.gob.es>
2. HAS. STABLON 12,5 mg, coated tablet. B/30 (CIP: 34009 329 339-1 4). B/100 (CIP: 34009 558 336-0 4). 2012. <http://www.has-sante.fr>
3. Calabozo B, et al. Tianeptina: ¿por qué en España no ha sido catalogada como estupefaciente? Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.). 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2016.01.006>
4. EMA. List of substances and products subject to worksharing for signal management. EMA/563056/2014. 2014. <http://www.ema.europa.eu>
5. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. GPC SNS: Avalia-t 2013/06. 2014. <http://www.guiasalud.es>
6. NICE. Depression in adults: The treatment and management of depression in adults. CG90. 2009. <http://www.nice.org.uk>



[www.osakidetza.euskadi.eus/cevime](http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime)



## TIANEPTINA

### Un antidepresivo con riesgo potencial de abuso y dependencia, retirado en otros países

Nombre comercial y presentaciones: <b>ZINOSAL® (Juste S.A.Q.F)</b> 12,5 mg, 90 comprimidos recubiertos con película, E.F.G (22,48 €)	Excipientes de declaración obligatoria: Manitol (91,90 mg), Sodio (0,64 mg: 0,0275 mmoles) y Almidón de maíz
	Condiciones de dispensación: Receta médica
	Fecha de comercialización: Febrero 2015
	Fecha de evaluación: Julio 2015
	Procedimiento de autorización: Nacional

La tianeptina es un antidepresivo tricíclico autorizado para el tratamiento de la depresión mayor en adultos, que se administra 3 veces al día. Está disponible en Francia desde 1989, no está autorizado en gran parte del área anglosajona y en otros países se ha retirado de la comercialización.

En los ensayos clínicos comparativos, tianeptina mostró una eficacia similar a otros antidepresivos tricíclicos, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) y de otros grupos.

Su seguridad se asocia a reacciones adversas moderadas y poco frecuentes pero presenta un riesgo potencial de abuso y dependencia. En 2012, después de valorar su perfil beneficio/riesgo, Francia lo incluyó en la lista I de estupefacientes y restringió la duración del tratamiento a 28 días.

El tratamiento farmacológico de elección en la depresión moderada o grave lo constituyen los ISRS, solos o combinados con intervenciones psicológicas. La ausencia de ventajas de eficacia frente a los antidepresivos ISRS recomendados y su potencial adictivo llevan a considerar que tianeptina no supone un avance terapéutico en el tratamiento de la depresión mayor.

*Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar rellenando la tarjeta amarilla o a través de OSABIDE o por vía electrónica: <https://www.notificaRAM.es>*

Importante  
mejora  
terapéutica

Modesta  
mejora  
terapéutica

Aporta en  
situaciones  
concretas

**NO SUPONE  
UN AVANCE  
TERAPÉUTICO**

No valorable:  
información  
insuficiente

Comité de redacción: Iñigo Aizpuru, María Armendariz, Karmele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M<sup>a</sup> Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: [cevime-san@euskadi.eus](mailto:cevime-san@euskadi.eus)

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía y País Vasco. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

## INDICACIÓN, MECANISMO DE ACCIÓN Y POSOLOGÍA

Tratamiento de la depresión mayor en adultos<sup>1</sup>.

La tianeptina es un antidepresivo tricíclico (ATC) que se comercializa en España en 2015, donde se ha autorizado por procedimiento nacional, pero está disponible en Francia desde 1989<sup>2</sup>. Su estructura química es similar a amineptina, otro antidepresivo estimulante y de tipo anfetamínico, que fue retirado de España (1999) y de otros países por sus propiedades adictivas y efectos adversos (hepáticos y cutáneos)<sup>3</sup>. En gran parte del área anglosajona no está autorizado y en otros países se ha retirado de la comercialización<sup>3</sup>.

**Contraindicada en:** administración simultánea con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) no selectivos. Se requiere un intervalo de 2 semanas entre el tratamiento IMAO y el de tianeptina y de 24 horas si tianeptina se sustituye con un IMAO<sup>1</sup>.

**Posología:** 12,5 mg, 3 veces al día, antes de las comidas. En los pacientes mayores de 70 años y con insuficiencia renal, reducir la dosis a 2 comprimidos al día<sup>1</sup>.

## EFICACIA CLÍNICA

Los ensayos clínicos de tianeptina tienen más de una década, incluyendo: 8 estudios comparativos con un seguimiento máximo de 3 meses frente a inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, paroxetina y sertralina); 6 estudios con un seguimiento máximo de 8 semanas frente a ATC (imipramina y amitriptilina); y 3 frente a otros antidepresivos (mianserina y maprotilina). El desarrollo clínico de tianeptina ha sido evaluado en detalle por la agencia francesa HAS<sup>2</sup>.

Los ensayos comparativos de tianeptina frente a ISRS, que son los menos antiguos, no demostraron diferencias de eficacia en cuanto a reducción de síntomas depresivos, según las escalas de Hamilton o Montgomery-Asberg (MADRS), siendo los periodos de seguimiento de 6 semanas a 3 meses<sup>2</sup>.

Los ensayos de tianeptina frente a otros ATC, de diseño similar a los anteriores y una duración máxima de 8 semanas, no mostraron diferencias de eficacia; salvo en un estudio en el que tianeptina fue inferior a amitriptilina<sup>2</sup>.

## SEGURIDAD

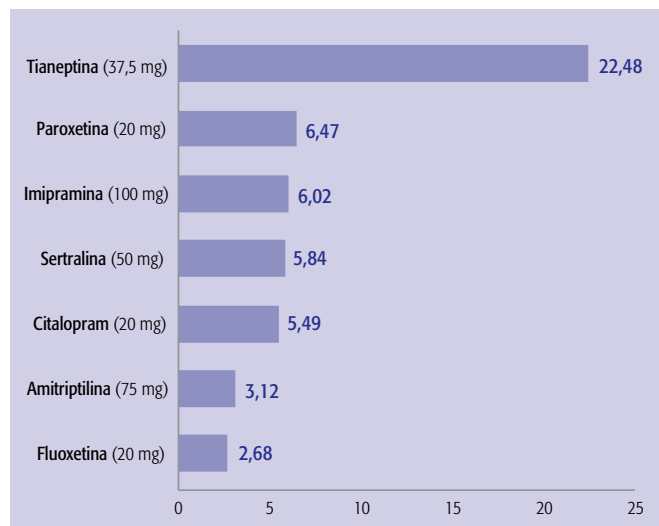
Las reacciones adversas notificadas por tianeptina desde su comercialización son poco frecuentes y moderadas, incluso en ancianos<sup>2</sup>.

Los efectos adversos más frecuentes son: anorexia, pesadillas, insomnio, somnolencia, mareo, cefalea, desmayo, temblor, alteración de la visión, taquicardia, palpitaciones, extrasístoles, dolor precordial (dolor torácico), sofocos, disnea, sequedad de boca, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea, flatulencia, pirosis, dolor de espalda, mialgias, astenia, sensación de nudo en la garganta<sup>1</sup>.

En 2012 se modificó la ficha técnica, a instancias del sistema de farmacovigilancia de Francia<sup>2</sup>, para incluir las siguientes reacciones adversas de frecuencia no conocida: hiponatremia, confusión y alucinaciones, síntomas extrapiramidales, acné y dermatitis ampollosa (en casos excepcionales), aumento de las enzimas hepáticas y hepatitis (excepcionalmente grave)<sup>1</sup>.

La creciente notificación de casos de abuso y dependencia de tianeptina en Francia provocó que en 2012 se revaluara la relación beneficio/riesgo dictaminándose que, aunque esta permanecía positiva, se restringían las condiciones de prescripción y dispensación al incluirla con los estupefacientes y psicótropos (Lista I)<sup>2,4</sup> y restringir la duración de la prescripción a 28 días<sup>2,4</sup>. También llevó a incluir esta información en la ficha técnica: «si hay historia de dependencia a drogas o alcohol se debe vigilar a los pacientes muy estrechamente con el fin de evitar aumentos de dosis». También se añadió a la lista de efectos adversos raros (1/1.000): «abuso de fármacos, drogodependencia, en particular en sujetos menores de 50 años de edad con antecedentes de drogodependencia o dependencia del alcohol».

## COSTE (€)/30 DÍAS



## LUGAR EN TERAPÉUTICA

La depresión es una afectación global (psíquica y física) de predominio afectivo cuyo tratamiento abarca intervenciones psicoterapéuticas y farmacológicas<sup>5,6</sup>.

En la depresión mayor moderada o grave, los fármacos de primera elección son los ISRS, bien solos o preferentemente combinados con intervenciones psicológicas. Si no se obtiene respuesta o es insuficiente, después de haber comprobado la adherencia al tratamiento o pauta posológica y la dosificación, se debe considerar el cambio a un ISRS diferente o a un antidepresivo de distinto grupo farmacológico, la combinación de dos antidepresivos o potenciación del tratamiento<sup>5</sup>.

La tianeptina es un ATC que ha mostrado una eficacia similar a los ISRS y a otros tricíclicos para el tratamiento de la depresión mayor. Sus efectos adversos son generalmente poco frecuentes y moderados, aunque su potencial de dependencia y adicción ha provocado en Francia su inclusión en la lista de estupefacientes con las correspondientes restricciones de prescripción y dispensación.

Tianeptina no ha mostrado ventajas frente a los ISRS recomendados (paroxetina, fluoxetina, citalopram y sertralina) ni frente a otros antidepresivos que disponen de mayor experiencia de uso y tienen menor coste. Por todo lo anterior, **tianeptina no supone un avance terapéutico en el tratamiento de la depresión mayor**.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Zinosal®. 2014. <http://www.aemps.gob.es>
2. HAS. STABLON 12,5 mg, coated tablet. B/30 (CIP: 34009 329 339-1 4). B/100 (CIP: 34009 558 336-0 4). 2012. <http://www.has-sante.fr>
3. Calabozo B, et al. Tianeptina: ¿por qué en España no ha sido catalogada como estupefaciente? Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.). 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2016.01.006>
4. EMA. List of substances and products subject to worksharing for signal management. EMA/563056/2014. 2014. <http://www.ema.europa.eu>
5. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. GPC SNS: Avalia-t 2013/06. 2014. <http://www.guiasalud.es>
6. NICE. Depression in adults: The treatment and management of depression in adults. CG90. 2009. <http://www.nice.org.uk>