

# Tianeptina

**Indicació avaluada:** tractament de la depressió major en adults.

**Comparadors:** inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS) recomanats (citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina).

## Punts clau

- Tianeptina és un antidepressiu d'estructura tricíclica amb un mecanisme d'acció diferent al dels antidepressius tricíclics clàssics. El mecanisme d'acció de la tianeptina no és ben conegut.
- Tianeptina ja ha estat comercialitzada en altres països i, recentment, s'ha comercialitzat a l'Estat espanyol per al tractament de la depressió major en adults.
- Tianeptina ha mostrat a curt termini una eficàcia superior a placebo i similar a la dels inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS) en el control dels símptomes de la depressió major. No es disposa d'estudis davant dels ISRS que avaluïn la reducció de les recaigudes, les recurrències o el control dels símptomes de la depressió major a mitjà o llarg termini.
- Té un perfil de seguretat diferent a la resta d'antidepressius. Entre les reaccions adverses més freqüents destaquen la cefalea i les alteracions gastrointestinals. En general, són d'intensitat lleu o moderada.
- S'ha observat un risc potencial d'abús i addicció al fàrmac postcomercialització.
- S'administra tres vegades al dia i té un cost superior als ISRS recomanats.

**Paraules clau:** tianeptina, depressió major, inhibidors selectius de la recaptació de serotonina.

## INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN PHFAPC\*

### N. 9/2017

#### NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Zinosal 12,5 mg; 90 comprimits  
envernissats amb pel·lícula EFG.  
Exeltis Healthcare, SL

#### EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA

Midó de blat de moro, bicarbonat de  
sodi, laurilsulfat de sodi, manitol

#### CODI ATC

N06AX14

#### PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Nacional

#### DATA D'AUTORITZACIÓ

Agost 2014

#### CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta mèdica

#### DATA D'AVALUACIÓ

Febrer 2017

\* Programa d'harmonització  
farmacoterapèutica de medicaments en  
l'àmbit de l'atenció primària i comunitària  
del Servei Català de la Salut

## Lloc en la terapèutica

La depressió major és una síndrome o agrupació de símptomes en la qual predominen els símptomes afectius (tristesa patològica, decaïment, irritabilitat, sensació subjectiva de malestar i impotència davant de les exigències de la vida) encara que, en grau major o menor, també hi estan presents símptomes de tipus cognitiu, volitiu o, fins i tot, somàtic, per la qual cosa es podria parlar d'una afectació global de la vida psíquica, amb especial èmfasi en l'esfera afectiva.<sup>1-3</sup>

Els objectius principals del tractament són: assolir la remissió completa dels símptomes, prevenir les recurrències i reduir el risc de suïcidi.<sup>4</sup>

En pacients amb depressió major lleu es recomana la teràpia amb mesures no farmacològiques. En la depressió major moderada o greu, es recomana l'addició d'un tractament amb fàrmacs antidepressius (AD). Els AD de primera elecció són els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS), preferentment combinats amb intervencions psicològiques. Si no s'obté resposta o aquesta és insuficient, s'ha de considerar el canvi a un ISRS diferent, a un antidepressiu de diferent grup farmacològic (un inhibidor de la recaptació de serotonina i noradrenalina [IRSN] com a primera opció), a la combinació de dos antidepressius o a la potenciació del tractament.<sup>3</sup>

Tianeptina és un principi actiu recentment autoritzat a l'Estat espanyol per procediment nacional per al tractament de la depressió major en adults. Està comercialitzat a França des del 1989 encara que resta sense autorització a països com el Regne Unit o els Estats Units.<sup>4,5</sup> Presenta una estructura químicament similar als antidepressius tricíclics (ATC). Tanmateix el mecanisme d'acció pel qual millora els símptomes de la depressió no es coneix exactament.<sup>6</sup>

Tianeptina ha mostrat una eficàcia superior a placebo i similar als ISRS i ATC en el control simptomàtic de la depressió major en estudis a curt termini. No es disposa d'estudis comparatius davant dels ISRS que avaluïn el control simptomàtic o la taxa de recaigudes a mitjà o llarg termini. S'administra 3 vegades al dia. Té algunes incerteses sobre el possible potencial d'addicció i d'abús i un cost superior als tractaments de referència.

**Tianeptina millora els símptomes de la depressió major a curt termini. Tanmateix, no es disposa de dades comparatives amb els ISRS sobre la seva eficàcia en el control simptomàtic ni en la prevenció de recaigudes a més llarg termini. En l'àmbit de seguretat, destaca un possible potencial d'abús i d'addicció. Per tant, en la depressió major que requereixi tractament farmacològic, es recomana continuar utilitzant els antidepressius amb major experiència.**

## Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat<sup>5</sup>

---

### *Indicacions aprovades*

Tianeptina està indicada en el tractament de la depressió major en adults.

### *Mecanisme d'acció*

El mecanisme d'acció no és ben conegut. En estudis amb animals, la tianeptina potencia l'activitat elèctrica de les cèl·lules piramidals de l'hipocamp i accelera la recuperació de la seva activitat després de la inhibició funcional. També s'ha observat un augment de la recaptació de serotonina en les neurones de l'escorça i l'hipocamp. No afecta ni l'estat d'alerta, ni el sistema colinèrgic.

### *Dades farmacocinètiques*

La tianeptina s'absorbeix ràpidament i gairebé completament sense efecte de primer pas, i el grau d'absorció quasi no resulta afectat pels aliments. La tianeptina s'uneix de manera significativa a les proteïnes plasmàtiques.

Es metabolitza fonamentalment al fetge i s'elimina per via renal i extrarenal. Els metabòlits que s'excreten principalment per l'orina són: MC3 i MC5. La semivida d'eliminació de la tianeptina és de 2,5 a 3 hores i la del metabòlit actiu MC5, de 7 a 8 hores.

### *Posologia i forma d'administració*

La dosi recomanada és de 12,5 mg (1 comprimit) 3 vegades al dia. El comprimit s'ha de prendre abans dels àpats, tot i que el grau d'absorció no resulta afectat de manera significativa pels aliments.

## Evidència disponible<sup>7-19</sup>

---

Aquest informe tècnic inclou 8 assajos clínics aleatoritzats (ACA) que avaluen l'eficàcia de tianeptina en la millora dels símptomes de la depressió major davant dels ISRS: 7 de curta durada en pacients adults i 1 davant de fluoxetina en població > 65 anys.<sup>7</sup>

També es disposa d'un estudi a llarg termini (52 setmanes) davant d'escitalopram.<sup>8</sup> Aquest estudi no s'ha considerat perquè ha estat realitzat exclusivament en població sud-coreana major de 40 anys, té un disseny obert i com a variable principal es van mesurar diferents dimensions de funció cognitiva i cap variable relacionada amb la millora dels símptomes de la depressió major.

Adicionalment, es disposa d'una metanàlisi<sup>16</sup> que avalua l'eficàcia de tianeptina davant dels ISRS en el control dels símptomes.

S'han identificat dues publicacions sobre els estudis davant dels ATC recomanats<sup>3</sup> (imipramina, clomipramina i nortriptilina): la primera publicació és un ACA<sup>17</sup> amb tres braços, i la segona<sup>18</sup> inclou tres ACA amb un disseny similar, encara que dissenyats per trobar diferències respecte a placebo.

La prevenció de les recaigudes i recurrències ha estat avaluada en un ACA<sup>19</sup> a llarg termini que compara tianeptina davant de placebo i no es disposa d'altres estudis davant dels fàrmacs de referència en la prevenció de recaigudes i/o recurrències.

A la taula 1, es mostren les principals característiques dels ACA inclosos en l'informe.

**Taula 1. Característiques dels assaigs clínics inclosos**

Estudi	Disseny	Durada	Població <sup>a</sup>	Grup intervenció	Grup control	Variable principal
<b>Estudis davant d'ISRS</b>						
Lepine 2001 <sup>9</sup>	ACA, CD, MC	6 setmanes	317 adults, MADRS ≥ 25	Tianeptina 37,5 mg	Paroxetina 20 mg	MADRS
Lôo 2001 <sup>10</sup>	ACA, CD, MC	6 setmanes	381 adults, MADRS ≥ 25	Tianeptina 37,5 mg	Fluoxetina 20 mg	MADRS
Novotny 2002 <sup>11</sup>	ACA, CD, MC	6 setmanes	190 adults, MADRS ≥ 25	Tianeptina 37,5 mg	Fluoxetina 20 mg	MADRS
Szadoczky 2002 <sup>12</sup>	ACA, CD, MC, Hongria	6 setmanes	212 adults	Tianeptina 37,5 mg	Sertralina 50 mg	MADRS
Nickel 2003 <sup>13</sup>	ACA, CD, UC	6 setmanes	44 adults, HAM-D ≥ 18	Tianeptina 37,5 mg (75 mg dia 22 si HAM-D < 50% basal)	Paroxetina 20 mg (40 mg dia 22 si HAM-D < 50% basal)	HAM-D
Alby 1993 <sup>7</sup>	ACA, CD	12 setmanes	206 adults, HAM-D ≥ 25, CHESS 84 ≥ 15, FARD ≥ 25, depressió major o distímia	Tianeptina 37,5 mg	Fluoxetina 20 mg	HAM-D
Guelfi 1999 <sup>14</sup>	ACA, CD, MC	12 setmanes	237 pacients NDS ≤ -20, ≥ 65 anys	Tianeptina 37,5 mg, 25 mg en > 70 anys	Fluoxetina 20 mg	MADRS
Waintraub 2002 <sup>15</sup>	ACA, CD, MC	12 setmanes	270 adults, MADRS ≥ 25, HAM-D ≥ 18	Tianeptina 37,5 mg (75 mg dia 22 si HAM-D < 50% basal)	Paroxetina 20 mg (40 mg dia 22 si HAM-D < 50% basal)	MADRS
<b>Estudis davant d'ATC recomanats</b>						
Cassano 1996 <sup>17</sup>	ACA, CD, MC. Tres braços	6 Setmanes	187 pacients 18-60 anys. DSM-III-R depressió major o bipolar. MADRS ≥ 25	Tianeptina 37,5 mg (75 mg a partir de dia 14 segons clínica)	mipramina 150 mg (100-200 mg a partir de dia 14 segons clínica). Placebo	MADRS
Ginestet 1997 <sup>18</sup>	ACA, CD, MC, Brasil	6 setmanes	126 pacients 18-60 anys. DSM-III-R depressió major o bipolar. MADRS ≥ 25	Tianeptina 37,5 mg (25-50 mg dia 14 segons estat clínic)	Placebo	MADRS
	ACA, CD, MC, Europa		187 pacients, MADRS ≥ 25	Tianeptina 37,5 mg (25-50 mg a partir de dia 14).	Imipramina 150 mg (100-200 mg a partir de dia 14). Placebo	
	ACA, CD, MC, Regne Unit		244 pacients, MADRS ≥ 25	Tianeptina 37,5 mg Tianeptina 75 mg	Placebo	

*Continua a la pàgina següent.*

<sup>a</sup> **MADRS:** Montgomery-Åsberg depression rating scale. Consta de deu ítems que avaluen els símptomes i la gravetat de la depressió. Cada ítem puntua entre 0 i 6 punts. La puntuació global s'obté de la suma de la puntuació assignada a cada ítem, i oscil·la entre 0-60 punts. Es considera que una puntuació entre 20-34 és una depressió moderada i ≥ 34 és una depressió greu.

**HAM-D:** Hamilton rating scale for depression. Proporciona una puntuació global de gravetat del quadre depressiu i una puntuació en tres factors: melangia, ansietat i son. La puntuació total és de 0-52 punts. Una puntuació ≥ 18 és indicativa de depressió moderada-greu.

**FARD:** Ferreri anxiety rating diagram. Mesura les repercussions de l'ansietat en l'activitat del malalt.

**CHESS-84:** somatic symptom checklist.

**NDS:** Newcastle depression scale. Escala prèvia al HAM-D per diferenciar la depressió endògena (≤ -20) de la no endògena (≥ -11).

**Taula 1. Característiques dels assaigs clínics inclosos (continuació).**

Estudi davant de placebo de prevenció de recaigudes i recurrències						
Dalery 2001 <sup>19</sup>	Fase 1: selecció responentors Fase 2: CD, ACA 2:1	Fase 1: 6 setmanes Fase 2: 66 setmanes	18-70 anys, HAM-D > 17	Tianeptina 25-50 mg	Placebo	% de pacients amb recaiguda o recidiva

**ACA:** assaig clínic aleatoritzat; **CD:** cegament doble; **CHES-84:** somatic symptom checklist; **FARD:** Ferreri anxiety rating diagram; **HAM-D:** Hamilton rating scale-depression; **MADRS:** Montgomery-Åsberg depression rating scale; **MC:** multicèntric; **NDS:** Newcastle depression scale; **UC:** unicèntric.

## Dades d'eficàcia

### Estudis davant dels ISRS<sup>7-16</sup>

Els ACA<sup>7-15</sup> davant dels ISRS van incloure pacients adults amb diagnòstic de depressió major de moderada a greu amb bipolaritat o sense. En un estudi es van incloure també pacients amb distímia.<sup>7</sup> Es van excloure pacients amb risc de suïcidi, pacients amb història d'abús de substàncies i aquells que no haguessin respost prèviament al tractament. Aquestes poblacions són d'especial rellevància en la depressió major i limiten la validesa externa dels estudis. També s'ha de tenir en compte que alguns d'aquests assaigs van permetre dosis de tianeptina no aprovades en el nostre entorn.<sup>13,15</sup>

Els estudis a curt termini (6-12 setmanes) davant dels ISRS<sup>9-13</sup> tenen disseny aleatoritzat, multicèntric (excepte un ACA),<sup>13</sup> amb cegament doble i utilitzen l'escala MADRS per mesurar l'eficàcia del tractament (excepte en dos ACA<sup>13,7</sup> que utilitzen HAM-D).

Tal com es mostra a la taula 2, en els estudis de la depressió major a curt termini en població adulta, en els dos grups (comparador i tianeptina) es va observar una millora dels símptomes basals, amb dades concordants entre els estudis, però sense diferències entre els tractaments en la disminució de les escales d'intensitat de la depressió major, la CGI (escala subjectiva per part del cuidador), ni en la taxa de responentors (disminució de la puntuació basal d'un 50%).

En l'estudi en població d'edat avançada (> 65 anys),<sup>14</sup> els pacients inclosos en el grup de fluoxetina tenien un major nombre d'episodis depressius, més hospitalitzacions i un menor espai de temps entre l'episodi actual i l'anterior que els del grup de tianeptina. Tot i això, fluoxetina va ser superior a tianeptina en la disminució de l'escala MADRS (vegeu taula 2), en la taxa total de responentors, en el CGI-I i en la geriatric depression scale (GDS).

Una metanàlisi<sup>16</sup> de 2002, finançada pel laboratori que inclou 5 ACA<sup>9-12,15</sup> (n = 1.348), va avaluar l'eficàcia de tianeptina davant dels ISRS en el tractament de la depressió major a curt termini en pacients adults. La variable principal va ser la diferència en la disminució de la MADRS basal, del CGI i el percentatge de responentors (50% de reducció del MADRS basal). Es van analitzar també aquestes variables en el subgrup de pacients amb MADRS basal ≥ 28 punts.

En una població comparable, aquesta metanàlisi no va detectar diferències en cap de les variables estudiades. S'ha de tenir en compte la metodologia dels ACA incorporats, comentada prèviament.

### Estudis davant dels ATC<sup>17-18</sup>

Hi ha dues publicacions sobre estudis davant dels ATC prioritzats (imipramina, clomipramina i nortriptilina):<sup>3</sup> Cassano 1996<sup>17</sup> i Ginetet 1997.<sup>18</sup> Tots dos estudis tenen un disseny amb cegament doble, multicèntric i una durada de 6 setmanes. La publicació de Ginetet 1997 inclou els resultats de tres ACA independents amb disseny similar on només un d'ells va incloure un braç actiu. En aquests assaigs també es van excloure els pacients definits com a no responentors i pacients amb història d'abús o dependència de substàncies.

**Taula 2. Resultats dels ACA de tianeptina davant dels ISRS**

Estudi	Variable principal	Valor basal	Valor final	Diferència	Altres variables
Lepine 2001 <sup>9</sup>	Escala MADRS	PAR = 31,4 ± 4,9 TIA = 31,5 ± 4,9	PAR = 13,3 ± 10,8 TIA = 13,5 ± 10,3	PAR = -18,1 <sup>‡</sup> TIA = -18	Responedors: TIA = 61%; PAR = 68%
Lôo 2001 <sup>10</sup>	Escala MADRS	FXT = 31,9 ± 5,1 TIA = 32,1 ± 4,8	FXT = 15,8 ± 11,2 TIA = 15,7 ± 10,9	FXT = -16,1 <sup>‡</sup> TIA = -16,4	Responedors: TIA = 58%; FXT = 56%
Novotny 2002 <sup>11</sup>	Escala MADRS	FXT = 30 ± 5,4 TIA = 29,2 ± 4,5	FXT = 11,7 ± 11,7 TIA = 9,9 ± 8,4	FXT = -18,3 <sup>‡</sup> TIA = -19,3	Responedors: TIA = 75%; FXT = 67%; CGI-S <sup>a</sup> : TIA = 2,2 FXT = 1,9*
Szadoczky 2002 <sup>12</sup>	Escala MADRS	SRT = 34,1 ± 5,0 TIA = 33,3 ± 4,6	SRT = 15,8 ± ND TIA = 14,8 ± ND	SRT = -18,3 <sup>‡</sup> TIA = -18,5	Responedors: TIA = 66%; SRT = 67%
Nickel 2003 <sup>13</sup>	HAM-D	PAR = 29,5 ± 5,3 TIA = 27,5 ± 4,5	PAR = 15,7 ± 11,4 TIA = 15,9 ± 8,0	PAR = -13,9 TIA = -11,6	Responedors: TIA = 41%; PAR = 45%; Reducció MADRS: TIA = -12,8; PAR = -14,7
Alby 1993 <sup>7</sup>	HAM-D	FXT = 33,0 ± 0,7 TIA = 33,6 ± 0,7	FXT = 12,3 ± 1,0 TIA = 12,9 ± 1,0	FXT = -20,7 <sup>‡</sup> TIA = -20,7	Reducció FARD: TIA = -21,3; FXT = -22,2
Guelfi 1999 <sup>14</sup> (edat avançada)	Escala MADRS	FXT = 31,75 ± 4,4 TIA = 31,3 ± 4,71	FXT = 12,1 ± 7,5 TIA = 15,2 ± 8,8 p = 0,011	FXT = -19,1 ± 7,4 TIA = -16,3 ± 9,1 p = 0,019	Responedors <sup>**</sup> : TIA = 56,2%; FXT = 72,5%; p = 0,02
Waintraub 2002 <sup>15</sup>	Escala MADRS	PAR = 29,6 ± 4,6 TIA = 27,9 ± 5,2	PAR = 11,6 ± 9,7 TIA = 11 ± 8,8	PAR = -18 <sup>‡</sup> TIA = -16,9	Responedors: TIA = 76%; PAR = 67%

CGI: Clinical Global Impression; CGI-S: Clinical Global Impression-improvement Severity; FARD: Ferreri anxiety rating diagram; FXT: fluoxetina; HAM-D: Hamilton rating scale-depression; MADRS: Montgomery-Åsberg depression rating scale; PAR: paroxetina; SRT: sertralina; TIA: tianeptina.

\* p < 0,05.

<sup>‡</sup> Calculat, no disponible a la publicació.

En les dues publicacions es va permetre una variació de la dosi de tianeptina (25-50 mg) a partir del dia 14-42, no autoritzada a l'Estat espanyol.<sup>5</sup> En Cassano 1996<sup>17</sup> es va dur a terme una setmana de prealeatorització per descartar els responedors ràpids a placebo (MADRS ≤ 25 i/o descens d'un 30% dels MADRS basal) i en Ginetet 1997<sup>18</sup> per fer un escalat de la dosi.

En ambdós assaigs, només es van trobar diferències en la reducció de la MADRS entre els braços actius i placebo. En Ginetet *et al.* no es van comparar els tractaments actius i en Cassano *et al.* no hi va haver diferències entre ells. Tampoc es van trobar diferències en la taxa de responedors ni el CGI.

A la taula 3, es mostren els resultats dels ACA davant dels ATC recomanats.

<sup>a</sup> CGI: Clinical Global Impression. Consta de dos components: el CGI-S (severity) i el CGI-I (improvement). Ambdós consten d'una pregunta: en el primer component és "Tenint en compte la seva experiència clínica en aquesta població, quin grau de malaltia presenta el pacient?"; i en el segon component: "En comparació amb l'estat del pacient a l'ingrés al projecte, la condició d'aquest pacient és...? Les respostes es classifiquen en una escala d'1-7.

**Taula 3. Resultats dels ACA de tianeptina davant dels ATC recomanats**

Estudi	Comparador	Valor basal	Valor final	Diferència	Altres variables
Cassano 1996 <sup>17</sup>	IMI 150 mg, PBO	TIA = 31,0 ± 0,5 IMI = 31,2 ± 0,6 PBO = 31,4 ± 0,6	TIA = 17,3 ± 1,3 IMI = 18,4 ± 1,5 PBO = 22,3 ± 1,5	TIA = -13,8 ± 1,7 IMI = -12,9 ± 1,3 PBO = -8,7 ± 1,5	-
Ginestet 1997 <sup>18</sup>	IMI 150 mg, PBO	TIA = 31,2 ± 0,6 IMI = 31,4 ± 0,6 PBO = 35,6 ± 0,8	TIA = 17,3 ± 1,6 IMI = 18,4 ± 1,5 PBO = 22,3 ± 1,5	TIA = 13,9 IMI = 13 PBO = 13,3 <sup>‡</sup>	Responedors: TIA = 56%; PBO = 32%; IMI = 48%

IMI: imipramina; PBO: placebo; TIA: tianeptina.

<sup>‡</sup>Calculat per dades no disponibles.

### Prevenió de recaigudes i recurrències<sup>19</sup>

Es disposa d'un ACA davant de placebo que avalua l'eficàcia de tianeptina a llarg termini en la prevenció de recaigudes i recurrències. Es van excloure pacients amb història d'abús i dependència de fàrmacs. Es van seleccionar 185 pacients que havien respost durant sis setmanes a tianeptina (25-50 mg) i es van aleatoritzar en proporció 2:1 a continuar el tractament o a rebre placebo.

Després de 66 setmanes, van tenir una recaiguda o una recurrència 27 pacients del grup placebo (36%) i 18 del grup que prenia tianeptina (16%) amb un baix nombre d'esdeveniments, però amb significació estadística ( $p = 0,002$ ).

Cal tenir en compte que en aquest estudi es van seleccionar els pacients responedors a tianeptina. Encara que aquest disseny és acceptat per les agències reguladores, pot sobreestimar els efectes del tractament, ja que s'exclouen els que no responen o no toleren el fàrmac. També es van permetre dosis de tianeptina (25-50 mg) majors a les aprovades en el nostre entorn, la qual cosa disminueix la validesa externa de l'estudi.

**Com a resum**, tianeptina presenta a curt termini una eficàcia similar als ISRS en el control simptomàtic de la depressió. No s'han trobat estudis a llarg termini amb disseny adequat que avaluin el control dels símptomes depressius o la taxa de recaigudes i recurrències davant dels ISRS recomanats.

Respecte als ATC recomanats, no es disposa d'evidència suficient que permeti extreure una conclusió sobre l'eficàcia comparativa, ja que es va permetre una modificació de la dosi no aprovada en la fitxa tècnica de tianeptina (50 mg). A més l'assaig de Ginestet *et al.* va ser dissenyat per trobar diferències entre tianeptina i placebo.

Cal destacar que tots els estudis van excloure pacients amb història d'abús i dependència de fàrmacs.

### Dades de seguretat<sup>4,5</sup>

En general, la intensitat i la freqüència de la majoria de les reaccions adverses (RA) disminueixen amb la durada del tractament i no solen implicar la seva interrupció. A més, pot ser difícil diferenciar les RA de la tianeptina dels símptomes habituals dels pacients depressius.

Com a RA freqüents destaquen anorèxia, trastorns del son, mareig, cefalea, desmai, tremolor, alteració de la visió, fogots, dispnea, sequedat de boca, trastorns gastrointestinals, mal d'esquena, miàlgies, astènia i sensació de nus a la gola. Com a poc freqüents, diferents reaccions cutànies i, com a rares, abús i dependència de substàncies, sobretot en pacients menors de 50 anys amb antecedents d'abús de drogues o alcohol. Com reaccions amb freqüència no coneguda s'inclouen ideació/conductes suïcides durant o poc després de la retirada del tractament, estat confusional, al·lucinacions, símptomes extrapiramidals, discinèsia, hiponatrèmia, acne, dermatitis ampul·losa, augment dels enzims hepàtics/hepatitis que poden ser greus en casos excepcionals.

En els ACA de tianeptina, la incidència d'RA i els pacients exclosos per esdeveniments adversos (EA) són semblants i relativament concordants entre els braços en els diferents assaigs disponibles. S'ha de tenir en compte que es van excloure pacients amb risc d'abús i dependència de substàncies i risc conegut de tianeptina, encara que no molt freqüent.



A la taula 4, es presenta la incidència d'EA comparada entre la tianeptina i els ISRS.

**Taula 4. EA en els ACA de tianeptina davant dels ISRS**

Estudi	% de pacients amb EA	Exclosos per EA
Lôo 2001 <sup>11</sup>	TIA = 37%; FXT = 40%	TIA = 36; FXT = 36
Novotny 2002 <sup>12</sup>	TIA = 17,2%; FXT = 24,1%	TIA = 1; FXT = 2
Lepine 2001 <sup>9</sup>	TIA = 59%; PAR = 62%	TIA = 6; PAR = 19
Szadoczky 2002 <sup>13</sup>	TIA = 24,2%; SRT = 22%	ND
Alby 1993 <sup>7</sup>	Similar (dades ND)	TIA = 5; FXT = 1
Guelfi 1999 <sup>10</sup>	TIA = 59%; FXT = 62%	TIA = 16; FXT = 19
Waintraub 2002 <sup>15</sup>	TIA = 23,4%; PAR = 26,6%	ND

EA: esdeveniment advers; FXT: fluoxetina; ISRS: inhibidor selectiu de la recaptació de serotonina; ND: no disponible; PAR: paroxetina; SRT: sertralina; TIA: tianeptina.

Pel que fa a la seguretat comparada respecte als ATC, s'observa que la incidència d'EA d'imipramina en general és major que la de tianeptina. Els esdeveniments van ser de gravetat lleu a moderada, i va ser més freqüent per a imipramina la sequedat de boca i per a tianeptina la cefalea.

A la taula 5, es presenten els resultats de la seguretat comparada entre la tianeptina i els ATC recomanats.

**Taula 5. EA en els ACA de tianeptina davant dels ATC recomanats**

Assaig	% de pacients amb EA	Exclosos per EA
Cassano 1996	TIA = 16,3%; IMI = 36,6%; PBO = 13,2%	TIA = 1; IMI = 7; PBO = 1
Ginestet 1997	TIA = 25%; IMI = 56%; PBO = 22%	ND

EA: esdeveniment advers; IMI: imipramina; ND: no disponible; PBO: placebo; TIA: tianeptina.

El 2012, el National Narcotics and Psychotropics Committee francès va sol·licitar a l'agència d'avaluació francesa Haute Autorité de Santé (HAS)<sup>4</sup> una revisió del balanç benefici-risc de la tianeptina degut a la retirada de la seva comercialització a Geòrgia i la classificació regulatòria com a psicòtrop a Rússia, Ucraïna i Armènia (per apropiacions il·lícites d'addictes a drogues per via injectable) i notificació de casos d'abús i dependència al fàrmac a França (45 casos entre 2006-2010).

El HAS<sup>4</sup> va concloure que el benefici-risc és favorable, tot i que restringeix les condicions de prescripció i dispensació de forma similar als psicòtrops/estupefaents i proposa reavaluar-la posteriorment.

Finalment, va passar a mans del Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures–Human (CMDh),<sup>20-21</sup> organisme dependent de l'EMA, que va resoldre:

- Incloure una advertència general sobre el consum d'alcohol com en qualsevol altre fàrmac psicotròpic.
- Actualitzar la freqüència de l'abús i dependència de rara a poc freqüent (*rare to uncommon*).
- Sol·licitar un assaig en població d'edat avançada.

Aquest assaig en població d'edat avançada ha finalitzat i les dades estan disponibles en el registre d'assaigs clínics de la Unió Europea.<sup>22</sup>

Actualment, EudraVigilance<sup>23</sup> (base de dades europea que registra els informes de presumptes reaccions adverses) inclou fins a la data actual (gener de 2017) 129 presumptes casos d'abús del fàrmac i 32 casos de dependència.

### Contraindicacions<sup>5</sup>

- Hipersensibilitat a la tianeptina o a algun dels excipients.
- Administració simultània amb IMAO no selectius.



## Precaucions<sup>5</sup>

- La depressió s'associa a un augment del risc de pensaments suïcides, autolesions i suïcidi. Els pacients amb antecedents de conducta suïcida o que manifestin un grau significatiu de tendències suïcides abans de l'inici del tractament tenen un major risc d'intents o pensaments suïcides, per la qual cosa s'han de vigilar estretament durant el tractament.
- Si es necessita anestèsia general, s'ha d'informar l'anestèsista sobre l'ús de tianeptina i suspendre el tractament 24 o 48 hores abans de la intervenció.
- La tianeptina no s'ha de suspendre de forma brusca: la dosi s'ha de reduir gradualment en un període de 7 a 14 dies.
- No es recomana el consum d'alcohol durant el tractament. En cas d'antecedents d'alcoholisme o drogodependència, s'ha de tenir precaució per evitar l'augment de la dosi.
- S'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb un historial de mania. S'interromprà el tractament en pacient en fase de mania.

## Interaccions amb aliments i medicaments<sup>5</sup>

- **IMAO:** l'ús concomitant d'IMAO i tianeptina està contraindicat, ja que augmenta el risc de col·lapse circulatori, hipertensió paroxística, hipertèrmia, convulsions i mort. Es requereix un interval de dues setmanes entre el tractament amb IMAO i tianeptina. Es requereix un interval de 24 hores quan la tianeptina es substitueix per un IMAO.
- **Depressors del sistema nerviós central (SNC):** tianeptina s'ha d'utilitzar amb precaució amb altres depressors de l'SNC.
- **Alcohol:** no és aconsellable la combinació amb alcohol.
- **Mianserina:** s'ha observat un efecte antagonista en models animals.

## Utilització en grups especials<sup>5</sup>

- **Pacients d'edat avançada.** En els pacients majors de 70 anys la dosi s'ha de reduir a 25 mg/dia (2 comprimits).
- **Pacients pediàtrics.** No s'ha avaluat l'eficàcia ni la seguretat en persones  $\leq 18$  anys.
- **Insuficiència renal (IR).** En pacients amb IR la semivida d'eliminació de tianeptina i els seus metabòlits augmenta en 1 hora. En aquests casos, la dosi s'ha de reduir a 25 mg/dia (2 comprimits).
- **Insuficiència hepàtica (IH).** En pacients amb IH o dependència de l'alcohol amb cirrosi o sense, els paràmetres farmacocinètics no resulten afectats.
- **Embaràs.** No hi ha dades suficients relatives a l'ús de tianeptina en dones embarassades. Tianeptina no s'ha d'utilitzar durant l'embaràs.
- **Lactància.** No es recomana la lactància natural durant el tractament.

## Costos

### Cost incremental

A la taula 6, es presenta el cost del tractament anual de tianeptina a la dosi recomanada, davant del cost del tractament amb els ISRS recomanats a les dosis habituals.

**Taula 6. Comparativa del cost del tractament avaluat davant dels ISRS recomanats. Preus expressats en PVP IVA en euros (€), 2017**

	Tianeptina	Fluoxetina	Paroxetina	Sertralina	Citalopram
<b>Presentació</b>	Zinosal® 12,5 mg; 90 comprimits	Fluoxetina EFG 20 mg; 60 càpsules	Paroxetina EFG 20 mg; 56 comprimits	Sertralina EFG 100 mg; 30 comprimits	Citalopram® 20 mg; 56 comprimits
<b>Preu envàs*</b>	22,48 €	5,25 €	12,18 €	11,66 €	10,24 €
<b>Preu unitari</b>	0,25 €	0,09 €	0,22 €	0,39 €	0,18 €
<b>Posologia habitual</b>	12,5 mg/8h	20 mg/dia	20 mg/dia	100 mg/dia	20 mg/dia
<b>Cost dia</b>	0,75 €	0,09 €	0,22 €	0,39 €	0,18 €
<b>Cost tractament anual</b>	273,5 €	31,9 €	79,3 €	141,8 €	66,7 €
<b>Cost incremental anual (cost referència - cost comparador)<sup>§</sup></b>	REF	+242 €	+194 €	+132 €	+207 €

\*PVP IVA, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del CatSalut, gener de 2017.

<sup>§</sup> Signe (+): el medicament avaluat té un cost anual superior al comparador. Signe (-): el medicament avaluat té un cost anual inferior al comparador.

El cost del tractament anual amb tianeptina suposa un augment de 132 a 242 € en funció de l'ISRS amb el qual es compara.

### Recomanacions d'altres agències avaluadores

A la taula 7, es recullen les recomanacions realitzades per les agències avaluadores d'àmbit internacional sobre la utilització de tianeptina en el tractament de la depressió major.

**Taula 7. Recomanacions realitzades per agències avaluadores internacionals sobre tianeptina**

Institució	Àmbit	Recomanació
Haute Autorité de Santé (HAS) <sup>4</sup>	França	El comitè recomana la seva permanència en la llista de medicaments reemborsables pel sistema nacional de salut i de la llista de productes aprovats per a ús hospitalari en la indicació "episodis de depressió major" i en les dosis autoritzades. Es restringeixen les condicions de prescripció i dispensació de forma similar als psicòtrops/estupefaents [05.12.2012].

## Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa que condueix al dictamen final s'ha realitzat entre tianeptina i els ISRS.

### 1. Eficàcia comparada

Tianeptina presenta una eficàcia similar als ISRS en el control dels símptomes de la depressió major a curt termini. No es disposa d'estudis comparatius amb un disseny adequat amb ISRS a llarg termini ni que avaluïn la taxa de recaigudes o recidives.

Conclusió: **inferior**.

### 2. Seguretat comparada

Tianeptina presenta una taxa d'RA similar als ISRS a curt termini. Es desconeix l'impacte del potencial risc d'abús, dependència i la seguretat a llarg termini.

Conclusió: **inferior**.

### 3. Pauta comparada

Tianeptina s'administra tres vegades al dia mentre que la majoria d'ISRS són d'administració única diària.

Conclusió: **inferior**.

### 4. Cost comparat

El cost del tractament amb tianeptina és major al dels ISRS de referència.

Conclusió: **superior**.

## CONCLUSIÓ I DICTAMEN

Tianeptina millora els símptomes de la depressió major a curt termini. Tanmateix, no es disposa de dades comparatives amb els ISRS sobre la seva eficàcia en el control simptomàtic ni en la prevenció de recaigudes a més llarg termini. En l'àmbit de seguretat, destaca un possible potencial d'abús i d'addicció. Per tant, en la depressió major que requereixi tractament farmacològic, es recomana continuar utilitzant els antidepressius amb major experiència.

DICTAMEN	
<b>A</b>	El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.
<b>B</b>	El seu ús és adequat en situacions concretes.
<b>C</b>	<b>Existeixen alternatives terapèutiques més adequades.</b>
<b>D</b>	Alternativa terapèutica amb informació comparativa no concloent.

## Annex I. Taules d'evidència

INFORME DE TIANEPTINA. TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variabls de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi Escala Jadad <sup>#</sup>
Alby JM <i>et al.</i> Annales de psychiatrie. 1993;8(2):136  Ref. 7	<b>Disseny:</b> ACA multicèntric, cegament doble, davant de comparador actiu, de grups paral·lels.  <b>Durada:</b> 7 dies de rentat. Fase cegament doble = 90 dies.  <b>Objectiu:</b> comparar el perfil d'eficàcia i seguretat de fluoxetina i tianeptina.	Població ITT: N = 206 Població ITTm: N = 196 Població PP: N = 145  <b>Criteris d'inclusió:</b> adults (25-65 anys) amb 1 o més episodis de DM o distímia (DSM-III-R). HAM-D i FARD ≥ 25. CHESS 84 >15 respostes positives.  <b>Principals criteris d'exclusió:</b> ND.	<b>Tianeptina:</b> 37,5 mg/dia.  <b>Fluoxetina:</b> 20 mg/dia (més placebo 2 càps/dia).	<b>Variable principal:</b> HAM-D.  <b>Variabls secundàries:</b> FARD. CHESS 84. Eficàcia subjectiva del tractament (5 punts: nul·la, deficient, bona, mitjana, excel·lent).  <b>Seguretat:</b> Segons criteri de l'investigador.	<b>Variable principal:</b> <b>HAM-D (ITTm)</b> <b>Basal:</b> TIA = 33,6 ± 0,7 FXT = 33,0 ± 0,7 <b>Final:</b> TIA = 12,9 ± 1,0 FXT = 12,3 ± 1,0 <b>Diferència:</b> TIA = -20,7 FXT = -20,7  <b>HAM-D (PP)</b> <b>Basal:</b> TIA = 33,4 ± 0,7 FXT = 32,8 ± 0,7 <b>Final:</b> TIA = 8,8 ± 0,9 FXT = 9,5 ± 0,9 <b>Diferència:</b> TIA = -24,6 FXT = -23,3  <b>Variabls secundàries:</b> <b>Diferències en FARD (ITTm):</b> TIA = -21,3 FXT = -22,2  <b>CHESS-84: ND</b>  <b>Eficàcia i seguretat segons investigador i pacient (nul·la + deficient):</b> TIA = 1,4% i 2,9%; FXT = 1,3% i 2,6% segons investigador i pacient, respectivament.	<b>Comparador:</b> el comparador d'aquest ACA es considera adequat.  <b>Variabls de mesura:</b> habitualment s'utilitza la MADRS per mesurar l'eficàcia.  <b>Criteris d'inclusió i exclusió dels pacients:</b> s'inclouen pacients amb distímia.  <b>Altres biaixos o limitacions:</b> el flux de pacients no és del tot clar. No es descriuen els pacients no analitzats (població ITT [206] vs. la ITTm [196]).	<b>Total: 4 punts</b>  Aleatorització: 1. Cegament doble: 1. Pèrdues: 0. Aleatorització adequada: 1. Emmascarament apropiat: 1.

ACA: assaig clínic aleatoritzat; CHESS-84: somatic symptom checklist; FARD: Ferreri anxiety rating diagraph; FXT: fluoxetina; IC: interval de confiança ITT: intenció de tractar; ITTm: intenció de tractar modificada; MADRS: Montgomery-Åsberg depression rating scale; PP: per protocol; TIA: tianeptina.

<sup>#</sup> Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.

INFORME DE TIANEPTINA. TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS

Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi Escala Jadad <sup>#</sup>
Lepine JP <i>et al.</i> Hum Psychopharmacol. 2001;16(3):219-227.  <b>Ref. 9</b>	<b>Disseny:</b> ACA multicèntric, cegament doble, davant de comparador actiu, de grups paral·lels.  <b>Durada:</b> 1 setmana de placebo oberta. Fase cegament doble = 6 setmanes.  <b>Objectiu:</b> comparar el perfil d'eficàcia i seguretat de paroxetina i tianeptina.	- N = 377 (cribratge) - N = 327 (període de tempteig [run-in]) - N = 317 (doble cec)  - Població PP: N = 256 - Població ITT: N = 317  <b>Criteris d'inclusió:</b> adults (18-65 anys) amb depressió major (DSM-IV) sense símptomes psicòtics. D7 MADRS ≥ 25 (i HAM-D ≥ 9 en les dimensions 1, 2, 7, 8, 10 i 13).  <b>Criteris d'exclusió majors:</b> disminució del 30% del MADRS en el període run-in. Pacients amb bipolaritat, distímia, ansietat, ciclotímia, depressió recurrent breu, esquizofrènia o altres psicosis cròniques o malalties mèdiques que impedeixen complir el protocol, qualsevol trastorn de l'ànim, tractament amb una BZP a una dosi major a 15 mg en tota la vida. No responedors a tianeptina o paroxetina, risc de suïcidi, malaltia somàtica, historial d'ús de drogues o alcohol, dones embarassades, en lactància o en edat fèrtil sense contracepció. Inici de tractament recent amb beta-blocadors, antiepilèptics, altres substàncies actives en l'SNC, altres neuroleptics depots, IMAO o liti, en l'últim més.	<b>Tianeptina:</b> 37,5 mg/dia.  <b>Paroxetina:</b> 20 mg/dia (més placebo 2 càps/dia).	<b>Variable principal:</b> MADRS.  <b>Variables secundàries:</b> HAM-D, HAMA, BAS, CPRS, CGI, CHES-84. % de responedors (pacients amb 50% de disminució respecte al basal).  <b>Seguretat:</b> EA.	<b>Variable principal:</b>  <b>MADRS ITT</b> <u>Basal:</u> TIA = 31,5 ± 4,9 PAR = 31,4 ± 4,9 <u>Final:</u> TIA = 13,5 ± 10,3 PAR = 13,3 ± 10,8 <u>Diferència</u> TIA = -18 PAR = -18,1  <b>Variables secundàries:</b>  <b>% de responedors (ITT)</b> TIA = 66% PAR = 68% <b>Diferències HAM-D, HAMA, BAS (ITT)</b> TIA = 12,7 ± 8,5; 11,8 ± 8,5; 8,5 ± 6,5 PAR = 12,4 ± 8,7; 11,6 ± 8,5; 8,9 ± 7,2  <b>Seguretat:</b>  <b>Taxa d'EA</b> TIA = 59% PAR = 62%	<b>Comparador:</b> el comparador d'aquest ACA es considera adequat.  <b>Variables de mesura:</b> les variables es consideren correctes. Tot i això, no es presenten les dades absolutes del CGI ni les escales subjectives per part del pacient i el cuidador.  <b>Criteris d'inclusió i exclusió dels pacients:</b> s'ha de tenir en compte que els criteris d'inclusió de l'estudi són molt estrictes i limiten la seva validesa externa.	<b>Total: 5 punts</b>  Aleatorització: 1. Cegament doble: 1. Pèrdues: 1. Aleatorització adequada: 1. Emmascarament apropiat: 1.

ACA: assaig clínic aleatoritzat; BAS: behavioral activation system; BZP: benzodiazepines; CGI: clinical global index; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; EA: esdeveniments adversos; HAMA: Hamilton anxiety rating scale; HAM-D: Hamilton rating scale-depression; IC: Interval de confiança; ITT: intenció de tractar; MADRS: Montgomery-Åsberg depression rating scale; PAR: paroxetina; PP: per protocol; TIA: tianeptina.

<sup>#</sup> Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.

**INFORME DE TIANEPTINA. TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS**

Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi Escala Jadad <sup>#</sup>
<p>Guelfi JD <i>et al.</i> Encephale. 1999;25(3):265-70</p> <p><b>Ref. 10</b></p>	<p><b>Disseny:</b> ACA multicèntric, cegament doble, davant de comparador actiu, de grups paral·lels.</p> <p><b>Durada:</b> fase cegament doble = 6 setmanes.</p> <p><b>Objectiu:</b> comparar el perfil d'eficàcia i seguretat de fluoxetina i tianeptina.</p>	<p>- Població ITT: N = 237 - Població ITTm: N = 230 - Població PP: N = 185</p> <p><b>Criteris d'inclusió:</b> pacients &gt; 65 anys, DSM III-R amb depressió endògena segons l'escala de Newcastle. MADRS ≥ 25. MMSE ≥ 24.</p> <p><b>Criteris d'exclusió majors:</b> depressió exògena segons NDS. Demències.</p>	<p><b>Tianeptina:</b> 37,5 mg/dia o 20 mg /dia en majors de 70 anys.</p> <p><b>Fluoxetina:</b> 20 mg/dia.</p>	<p><b>Variable principal:</b> MADRS.</p> <p><b>Variables secundàries:</b> CGI. % de responedors (pacients amb 50% de disminució respecte al basal). Taxa de curació. (MADRS ≤10). GDS. CGI-I.</p> <p><b>Seguretat:</b> EA.</p>	<p><b>Variable principal:</b></p> <p><b>MADRS (ITT)</b> Basal: TIA = 31,3 ± 4,71 FXT = 31,75 ± 4,4 Final: TIA = 15,2 ± 8,8 FXT = 12,1 ± 7,5 p = 0,011 <b>Diferència:</b> TIA = -16,3 ± 9,1 FXT = -19,1 ± 7,4 p = 0,019</p> <p><b>MADRS (PP)</b> <b>Diferència:</b> TIA = -19,1 FXT = -18</p> <p><b>Variables secundàries:</b></p> <p><b>Responedors (ITT)</b> TIA = 56,2% FXT = 72,5% p = 0,02</p> <p><b>Taxa de curació:</b> TIA = 28.1% FXT = 48.4% p = 0,005</p> <p><b>GDS</b> ND; p=0,004. (afavoreix FXT)</p> <p><b>CGI-I</b> ND; p = 0,01. (afavoreix FXT)</p> <p><b>Taxa d'EA</b> TIA = 59% FXT = 62%</p>	<p><b>Comparador:</b> el comparador d'aquest ACA es considera adequat tot i que actualment la fluoxetina no és d'elecció en els pacients d'edat avançada.</p> <p><b>Característiques basals:</b> el grup fluoxetina va tenir un major nombre d'episodis depressius, més hospitalitzacions i un menor espai entre l'episodi actual i l'anterior que els del grup tianeptina.</p>	<p><b>Total: 5 punts</b></p> <p>Aleatorització: 1. Cegament doble: 1. Pèrdues: 1. Aleatorització adequada: 1. Emmascarament apropiat: 1.</p>

ACA: assaig clínic aleatoritzat; CGI: clinical global index; DSM-III-R: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; EA: esdeveniment advers; FXT: fluoxetina; GDS: geriatric depression scale; HAM-D: Hamilton rating scale-depression; IC: interval de confiança; ITT: intenció de tractar; ITTm: intenció de tractar modificada; MADRS: Montgomery-Åsberg depression rating scale; NDS: Newcastle depression scale; PP: per protocol; TIA: tianeptina.

<sup>#</sup> Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.

INFORME DE TIANEPTINA. TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS

Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi Escala Jadad <sup>#</sup>
Lão H <i>et al.</i> Hum Psychopharmacol. 2001;16(S1):S31- S38.  Ref. 11	<p><b>Disseny:</b> ACA multicèntric, cegament doble, davant de comparador actiu, de grups paral·lels.</p> <p><b>Durada:</b> fase oberta = 1 setmana. Fase cegament doble = 6 setmanes.</p> <p><b>Objectiu:</b> comparar el perfil d'eficàcia i seguretat de fluoxetina i tianeptina.</p>	<p>- N = 387 - Població ITT: N = 381 - Població PP: N = 265</p> <p><b>Criteris d'inclusió:</b> adults (18 - 65 anys) amb episodi depressiu, depressiu recurrent, trastorn o desordre afectiu bipolar (depressió) segons la CIM-10 (moderada o episodi greu, amb síndrome somàtica o sense, sense símptomes psicòtics); MADRS ≥ 25 punts, i que requereixen un tractament antidepressiu.</p> <p><b>Criteris d'exclusió majors:</b> altres tipus de depressió (especialment distímia i depressió doble), risc greu de suïcidi, psicosi aguda o crònica, fracàs a dos antidepressius per a l'actual episodi depressiu. Historial d'abús/dependència de drogues, malalties somàtiques greus. Tractament amb barbitúrics, buspirona, hormones tiroides antiepilèptics, diazepam (possible interacció amb fluoxetina) lorazepam i alprazolam ( propietats antidepressives). Descens en el període <i>run-in</i> de ≥ 30% del MADRS basal o &lt; 25 punts.</p>	<p><b>Tianeptina:</b> 37,5 mg/dia.</p> <p><b>Paroxetina:</b> 20 mg/dia (més placebo 2 càps/dia).</p>	<p><b>Variable principal:</b> MADRS.</p> <p><b>Variables secundàries:</b> CGI. % de responedors (pacients amb 50% de disminució respecte al basal).</p> <p><b>Seguretat:</b> EA.</p>	<p><b>Variable principal:</b></p> <p><b>MADRS (ITT)</b> <u>Basal:</u> TIA = 32,1 ± 4,8 FXT = 31,9 ± 5,1 <u>Final:</u> TIA = 15,7 ± 10,9 FXT = 15,8 ± 11,2 <u>Diferència:</u> TIA = -16,1 FXT = -16,4</p> <p><b>MADRS (PP)</b> <u>Diferència:</u> TIA = -19,1 FXT = -18</p> <p><b>Variables secundàries:</b></p> <p><b>% responedors (ITT)</b> TIA: 58% FXT: 56%</p> <p><b>Taxa d'EA</b> TIA = 37% FXT = 40%</p>	<p><b>Comparador:</b> el comparador d'aquest ACA es considera adequat.</p> <p><b>Variable/s de mesura:</b> correctes encara que no es mesura la HAM-D, utilitzada habitualment en aquests estudis.</p> <p><b>Criteris d'inclusió i exclusió dels pacients:</b> a la setmana del període <i>run-in</i> es descarten els pacients que responen a placebo. A més, en els criteris d'inclusió s'han descartat els no responedors al tractament, motiu pel qual es pot sobreestimar l'efecte dels tractaments.</p>	<p><b>Total: 5 punts</b></p> <p>Aleatorització: 1. Cegament doble: 1. Pèrdues: 1. Aleatorització adequada: 1. Emmascarament apropiat: 1.</p>

ACA: assaig clínic aleatoritzat; CGI: clinical global index; EA: esdeveniment advers; FXT: fluoxetina; HAM-D: Hamilton rating scale-depression; IC: interval de confiança; ITT: intenció de tractar; MADRS: Montgomery-Åsberg depression rating scale; PP: per protocol; TIA: tianeptina.

<sup>#</sup> Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.



INFORME DE TIANEPTINA. TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS

Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi Escala Jadad <sup>#</sup>
Novotny V <i>et al.</i> Hum Psychopharmacol. 2002;17(6):299-303.  <b>Ref. 12</b>	<p><b>Disseny:</b> ACA multicèntric, cegament doble, davant de comparador actiu, de grups paral·lels.</p> <p><b>Durada:</b> fase oberta = 1 setmana. Fase cegament doble = 6 setmanes.</p> <p><b>Objectiu:</b> comparar el perfil d'eficàcia i seguretat de fluoxetina i tianeptina.</p>	<p>- N = 192 (cribratge) - N = 190 (fase oberta) - Població ITT: N = 178</p> <p><b>Criteris d'inclusió:</b> adults (18-65 anys), que requereixen tractament antidepressiu amb (DSM-IV): trastorn depressiu major, episodi únic o recurrent, sense característiques psicòtiques, bipolar I o trastorn bipolar II; episodi actual de moderat o greu, sense característiques psicòtiques, amb malenconia o sense. MADRS ≥ 25 a l'inici de l'estudi.</p> <p><b>Criteris d'exclusió majors:</b> disminució de 30% del MADRS en el període <i>run-in</i>. Diagnòstics del DSM-IV: distímia, ciclotímia, depressió doble, psicosi, abús/ dependència de drogues o alcohol. Alt risc de suïcidi o depressió resistent al tractament. Teràpia electroconvulsiva, no responedors a tractaments previs amb fluoxetina/tianeptina. Malaltia hepàtica, cardiovascular, neurològica, metabòlica, càncer o al·lèrgia no controlada o greu. Embarassades o en període de lactància. Tractaments previs: neurolèptics depot els 2 mesos anteriors; inhibidors de la MAO, fluoxetina, liti, valpromida o carbamazepina durant el mes abans de la seva inclusió, altres antidepressius, diazepam, lorazepam, alprazolam, clonazepam, barbitúrics o buspirona durant la setmana abans de l'ingrés.</p>	<p><b>Tianeptina:</b> 37,5 mg/dia.</p> <p><b>Fluoxetina:</b> 20 mg/dia (més placebo 2 càps/dia)</p>	<p><b>Variable principal:</b> MADRS</p> <p><b>Variables secundàries:</b> CGI, Covi anxiety scale, AMDP-5. Taxa de responedors (pacients amb 50% de disminució respecte al basal).</p> <p><b>Seguretat:</b> EA.</p>	<p><b>Variable principal:</b></p> <p><b>MADRS (ITT)</b> <u>Basal:</u> TIA = 29,2 ± 4,5 FXT = 30 ± 5,4 <u>Final:</u> TIA = 9,9 ± 8,4 FXT = 11,7 ± 11,7 <u>Diferència:</u> TIA = -19,3 FXT = -18,3</p> <p><b>Variables secundàries:</b></p> <p><b>Responedors</b> TIA = 75% FXT = 67%</p> <p><b>Diferències CGI-S</b> TIA = 2,2 FXT = 1,9</p> <p><b>Taxa d'EA</b> TIA = 17,2 % FXT = 24,1 %</p>	<p><b>Comparador:</b> el comparador d'aquest ACA es considera adequat.</p> <p><b>Variables de mesura:</b> correctes encara que no es mesura la HAM-D, utilitzada habitualment en aquests estudis.</p> <p><b>Criteris d'inclusió i exclusió dels pacients:</b> a la setmana del període <i>run-in</i> es descarten els pacients responedors a placebo. A més en els criteris d'inclusió s'han descartat els no responedors al tractament, i els pacients amb EA, motiu pel qual es pot sobreestimar l'efecte dels tractaments actius.</p>	<p><b>Total: 5 punts</b></p> <p>Aleatorització: 1. Cegament doble: 1. Pèrdues: 1. Aleatorització adequada: 1. Emmascarament apropiat: 1.</p>

ACA: assaig clínic aleatoritzat; CGI: clinical global index; Covi: escala d'ansietat Covi (Covi *et al* 1979); EA: esdeveniment advers; FXT: fluoxetina; IC: interval de confiança; HAM-D: Hamilton rating scale-depression; ITT: intenció de tractar; MADRS: Montgomery-Åsberg depression rating scale; TIA: tianeptina.

<sup>#</sup> Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.

INFORME DE TIANEPTINA. TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS

Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi Escala Jadad <sup>#</sup>
<p>Szádóczy E <i>et al.</i> Encephale. 2002;28(4):343-9.</p> <p><b>Ref. 13</b></p>	<p><b>Disseny:</b> ACA multicèntric, cegament doble, davant de comparador actiu, de grups paral·lels.</p> <p><b>Objectiu:</b> comparar el perfil d'eficàcia i seguretat sertralina i tianeptina.</p> <p><b>Durada:</b> 12 setmanes.</p>	<p>- Població ITT: N = 212 - Població PP: N = 186</p> <p><b>Criteris d'inclusió:</b> adults (18-65 anys) amb un episodi depressiu major aïllat, recurrent o bipolaritat (DSM-IV).</p>	<p><b>Tianeptina:</b> 37,5 mg/dia.</p> <p><b>Sertralina:</b> 20 mg/dia (més placebo 2 caps/dia).</p>	<p><b>Variable principal:</b> MADRS.</p> <p><b>Variables secundàries:</b> CGI. Taxa de responedors (pacients amb 50% de disminució respecte al basal).</p>	<p><b>Variable principal:</b></p> <p><b>MADRS (ITT)</b> <u>Basal:</u> TIA = 33,3 ± 4,6 SRT = 34,1 ± 5,0 <u>Final:</u> TIA = 14,8 ± ND SRT = 15,8 ± ND <u>Diferència:</u> TIA = -18,5 SRT = -18,3</p> <p><b>MADRS (PP)</b> <u>Diferències:</u> TIA = -19,8 SRT = -19,92</p> <p><b>Variables secundàries:</b></p> <p><b>Reducció en CGI-S</b> TIA = 76,5% SRT = 75,5% <b>Reducció en CGI-I</b> TIA = 55,9% SRT = 52,5% Covi: ND (indica sense diferències)</p> <p><b>Taxa d'EA</b> TIA = 24,2% SRT = 22%</p>	<p><b>Comparador:</b> el comparador d'aquest ACA es considera adequat.</p> <p><b>Variable/s de mesura:</b> correctes encara que no es mesura el HAM-D, utilitzada habitualment en ACA de depressió.</p> <p><b>Criteris d'inclusió i exclusió dels pacients:</b> sense informació dels criteris d'exclusió.</p>	<p><b>Total: 5 punts</b></p> <p>Aleatorització: 1. Cegament doble: 1. Pèrdues: 1. Aleatorització adequada: 1. Emmascarament apropiat: 1.</p>

ACA: assaig clínic aleatori; CGI-I: clinical global impression-improvement; CGI-S: clinical global impression-severity; Covi: escala d'ansietat Covi (Covi *et al.* 1979); DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; EA: esdeveniment advers; HAM-D: Hamilton rating scale-depression; IC: interval de confiança; ITT: intenció de tractar; MADRS: Montgomery-Åsberg depression rating scale; ND: no disponible; PP: per protocol; SRT: sertralina; TIA: tianeptina.

<sup>#</sup> Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.

INFORME DE TIANEPTINA. TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS

Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi Escala Jadad <sup>#</sup>
Nickel T <i>et al.</i> J Clin Psychopharmacol. 2003;23(2):155-68.  Ref. 14	<b>Disseny:</b> ACA multicèntric, cegament doble, davant de comparador actiu, de grups paral·lels.  <b>Objectiu:</b> comparar el perfil d'eficàcia i seguretat de paroxetina i tianeptina  <b>Durada:</b> fase cegament doble = 6 setmanes.	- Població ITT: N = 44 - Població PP: N = 40  <b>Criteris d'inclusió:</b> pacients hospitalitzats adults (25-65 anys). Diagnòstic DSM-IV de depressió major o trastorn bipolar I o II (un sol episodi o depressió recurrent, sense característiques psicòtiques) i una puntuació $\geq 18$ en l'escala HAMD-21.  <b>Criteris d'exclusió:</b> diferència en la HAMD entre la selecció i la inclusió > 6 punts. Altres trastorns afectius (distímia, depressió doble, trastorn depressiu breu recurrent, trastorn d'ansietat o trastorn psicòtic agut o crònic). Embaràs i absència d'anticoncepció eficaç en dones en edat fèrtil i tendències suïcides. Historial d'abús/dependència de drogues o alcohol. Malalties greus o no controlades: cardiovasculars, neurològiques, metabòliques o mèdiques concurrents que requerien tractament farmacològic abans o durant l'estudi que pogués interferir amb la farmacocinètica de qualsevol dels dos fàrmacs o amb proves neuroendocrines.	<b>Tianeptina:</b> 37,5 mg (augment a 75 mg dia 22 si HAM-D < 50% basal).  <b>Paroxetina:</b> 20 mg (40 mg si HAM-D 50% basal dia 22).	<b>Variable principal:</b> HAM-D.  <b>Variables secundàries:</b> MADRS, CGI BDI. DEX-CRH.	<b>Variable principal:</b> <b>HAM-D (ITT)</b> <u>Basal:</u> TIA = 27,5 $\pm$ 4,5 PAR = 29,5 $\pm$ 5,3 <u>Final:</u> TIA = 15,9 $\pm$ 8,0 PAR = 15,7 $\pm$ 11,4 <u>Diferència:</u> TIA = -11,6 PAR = -13,9  <b>Variables secundàries clíniques:</b>  <b>Responedors HAM-D</b> TIA = 41% PAR = 45%  <b>Reducció MADRS</b> TIA = -12,8 PAR = -14,7	<b>Comparador:</b> el comparador d'aquest ACA es considera adequat.  <b>Variables de mesura:</b> no es mesura la seguretat comparada.  <b>Altres:</b> els pacients són tots hospitalitzats i es permeten dosis no aprovades a Espanya.	<b>Total: 5 punts</b>  Aleatorització: 1. Cegament doble: 1. Pèrdues: 1. Aleatorització adequada: 1. Emmascarament apropiat: 1.

ACA: assaig clínic aleatori; BDI: Beck depression inventory; CGI: clinical global impression; DEX-CRH: test combinat de dexametasona-CRH; DSM-IV: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; HAM-D: Hamilton rating scale-depression; IC: interval de confiança; ITT: intenció de tractar; MADRS: Montgomery-Åsberg depression rating scale; PAR: paroxetina; TIA: tianeptina.

<sup>#</sup> Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.

INFORME DE TIANEPTINA. TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS

Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variabls de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi Escala Jadad <sup>#</sup>
Waintraub <i>et al.</i> CNS Drugs. 2002;16(1):65-75  Ref. 15	<p><b>Disseny:</b> ACA multicèntric, cegament doble, davant de comparador actiu, de grups paral·lels.</p> <p><b>Objectiu:</b> comparar el perfil d'eficàcia i seguretat de paroxetina i tianeptina.</p> <p><b>Durada:</b> fase de rentat = 1 setmana. Cegament doble = 12 setmanes.</p>	<p>- Població PP: N = 208 - Població ITT: N = 277 - Població ITTm: N = 270</p> <p><b>Críters d'inclusió:</b> adults (18 - 60 anys) amb DSM-IV per episodi depressiu moderat o greu. MADRS ≥ 20, HAM-D ≥ 18, MADRS ítem 10 (pensaments suïcides) ≤ 2, i HAM-D ítem 3 (suïcidi) ≤ 1.</p> <p><b>Críters d'exclusió:</b> malaltia física significativa o epilèpsia, embaràs, consumidors de drogues. Pacients tractats amb: barbitúrics, hormones tiroides, antipsicòtics, teràpia electroconvulsiva o altre tractament antidepressiu (7 dies anteriors). Ansietat, psicosis agudes o cròniques, o malalties neurodegeneratives. Resistent a hipersensibles a tianeptina i/o paroxetina. Participació en ACA durant els 3 mesos previs.</p>	<p><b>Tianeptina:</b> 37,5 mg (augment a 75 mg dia 22 si HAM-D &lt; 50% basal).</p> <p><b>Paroxetina:</b> 20 mg (augmenta a 40 mg dia 22 si HAM-D &lt; 50% basal).</p>	<p><b>Variable principal:</b> MADRS.</p> <p><b>Variabls secundàries:</b> HAM-D, temps fins a la resposta, taxa de responedors, CGI.</p> <p>Estudi per subgrups d'edat, per història de depressió i durada de la depressió.</p>	<p><b>Variable principal:</b> <b>MADRS (ITTm)</b> <u>Basal:</u> TIA = 27,9 ± 5,2 PAR = 29,6 ± 4,6 <u>Final:</u> TIA = 11 ± 8,8 PAR = 11,6 ± 9,7 <u>Diferència:</u> TIA = -16,9 PAR = -18</p> <p><b>Variabls secundàries:</b> <b>Diferències HAM-D (ITTm)</b> TIA = 14,6 PAR = 14,3 <b>Diferències CGI-S</b> TIA = 2,5 PAR = 2,5 <b>Diferències CGI-I</b> TIA = 1,8 PAR = 1,8 <b>Temps fins a la resposta</b> TIA = 48,9 ± 27,3 PAR = 42,7 ± 24,3 <b>Responedors</b> TIA = 76% PAR = 67% <b>Taxa d'EA</b> TIA = 23,4% PAR = 26,6%</p>	<p><b>Comparador:</b> el comparador d'aquest ACA es considera adequat.</p> <p><b>Críters d'inclusió i exclusió dels pacients:</b> s'exclouen els pacients resistent als fàrmacs i es pot sobreestimar la seva eficàcia.</p> <p><b>Altres:</b> els pacients són tots hospitalitzats i es permeten dosis no aprovades a Espanya.</p>	<p><b>Total: 5 punts</b></p> <p>Aleatorització: 1. Cegament doble: 1. Pèrdues: 1. Aleatorització adequada: 1. Emmascarament apropiat: 1.</p>

ACA: assaig clínic aleatori; BDI: Beck depression inventory; CGI: clinical global impression; CGI-I: Clinical global impression improvement; CGI-S: Clincial global impresion-severity; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; HAM-D: Hamilton rating scale-depression; IC: interval de confiança; ITT: intenció de tractar; ITTm: intenció de tractar modificada; MADRS: Montgomery-Åsberg depression rating scale; PAR: paroxetina; PP: per protocol; TIA: tianeptina.

<sup>#</sup> Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.

## Annex II. Taula de seguretat

VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA DE LA TIANEPTINA			
		TIANEPTINA	ISRS
<b>RA MÉS RELLEVANTS</b>	<b>Incidència, gravetat, desenllaç, predicció i prevenció</b>	<p><b>Freqüents:</b> anorèxia, malsons, insomni, somnolència, mareig, cefalea, desmai, tremolor, alteració de la visió, fogots, dispnea, sequedat de boca, restrenyiment, dolor abdominal, nàusees, vòmits, dispèpsia, diarrea, flatulència, pirosi, mal d'esquena, miàlgies, astènia i sensació de nus a la gola.</p> <p><b>Poc freqüents:</b> exantema maculopapular/eritematós, prujja, urticària.</p> <p><b>Rares:</b> abús i dependència de substàncies, sobretot en pacients menors de 50 anys amb antecedents d'abús de drogues o alcohol.</p>	Efectes GI (nàusees, vòmits i diarrea), ansietat, agitació, cefalea, acatisia, bruxisme, hiponatrèmia, augment del risc de sagnat, risc de caigudes.
<b>TAXA D'ABANDONAMENTS</b>	<b>Abandonaments per RA</b>	<p>Tianeptina 3%-11% vs. fluoxetina 1%-12%</p> <p>Tianeptina vs. escitalopram: ND</p> <p>Tianeptina 3,7%-5,8% vs. paroxetina 9,8%-11,6%</p> <p>Tianeptina 2% vs. sertralina 3%</p>	
<b>LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA</b>	<b>Nens</b>	No es disposa de dades en pacients < 18 anys.	El fàrmac d'elecció és fluoxetina.
	<b>Ancians</b>	En els pacients majors de 70 anys i amb IR, la dosi s'ha de reduir a 2 comprimits al dia.	Es recomana sertralina/citalopram. No es recomana paroxetina.
	<b>Embaràs</b>	Atès que no s'han realitzat estudis específics amb tianeptina i que els ATC s'excreten per la llet humana, no es recomana la lactància natural durant el tractament i no s'ha d'utilitzar durant l'embaràs.	S'han de prioritzar els més estudiats i segurs (sertralina, citalopram). No es recomana la paroxetina.
	<b>Lactància</b>		
	<b>Insuficiència hepàtica (IH)</b>	En pacients amb IH o dependència de l'alcohol amb cirrosi o sense, els paràmetres farmacocinètics no resulten afectats.	En IH greu s'ha d'ajustar/disminuir la dosi màxima segons el producte.
	<b>Insuficiència renal (IR)</b>	Els estudis realitzats en pacients amb IR van mostrar que la semivida de tianeptina i els seus metabòlits augmenta en 1 h. En aquests casos, s'ha de considerar la possibilitat de reduir-ne la dosi.	En IR general es poden utilitzar, amb una reducció de dosi segons el fàrmac.
<b>INTERACCIONS</b>	<b>Impacte sobre la salut</b>	<p>L'ús concomitant d'IMAO i tianeptina està contraindicat, ja que augmenta el risc de col·lapse circulatori, hipertensió paroxística, hipertèrmia, convulsions i mort. Es requereix un interval de dues setmanes entre l'IMAO i la tianeptina. Es requereix un interval de 24 hores quan la tianeptina es substitueix per un IMAO.</p> <p>Tianeptina s'ha d'utilitzar amb precaució amb altres depressors de l'SNC. No és aconsellable la combinació amb alcohol.</p> <p>No aconsellable en combinació amb mianserina degut a l'antagonisme observat en models animals.</p>	<p>El tractament amb ISRS s'ha de començar 2 setmanes després d'un IMAO irreversible i el dia després de la interrupció d'un tractament amb un IMAO-A reversible.</p> <p>Altres fàrmacs serotoninèrgics: citalopram/escitalopram no es recomanen amb fàrmacs que puguin allongar l'interval QT. Paroxetina i fluoxetina poden disminuir l'efecte terapèutic del tamoxifèn.</p>
<b>EFFECTE DE CLASSE</b>		-	Disfunció sexual, somnolència, cefalea, nàusea, reaccions adverses gastrointestinals.
<b>POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ</b>		No descrits.	No descrits.
<b>PLA DE GESTIÓ DE RISCOS</b>		Risc d'abús i dependència.	Citalopram/escitalopram: prolongació de l'interval QT de l'electrocardiograma.
<b>SEGURETAT A LLARG TERMINI</b>		No es disposa de dades de seguretat a llarg termini (> 12 mesos).	-
<b>VALORACIÓ GLOBAL DE L'RA</b>		Tianeptina presenta una taxa de reaccions adverses similars als ISRS, tot i tenir diferent perfil a les reaccions depenent de l'ISRS amb el qual es compara.	

ATC: antidepressius tricíclics; IH: insuficiència hepàtica; IMAO: inhibidors de la monoamina-oxidasa; IR: insuficiència renal; ISRS: inhibidors selectius de la recaptació de serotonina; ND: no disponible; RA: reaccions adverses.

## Bibliografia

1. Grupo de Trabajo sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto: Guía de práctica clínica sobre el manejo de la depresión mayor en el adulto. Plan Nacional de Calidad del Sistema Nacional de Salud; 2008 [citad gener 2016]. Disponible a: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_424\\_Dep\\_Adult\\_resum.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_424_Dep_Adult_resum.pdf)
2. National Institute and Clinical Excellence (NICE): Depression in adults: recognition and management. CG90. Octubre 2009, actualització abril 2016. [citad gener 2017]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90>
3. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la depressió major en adults. Barcelona, 2014 [citad gener 2017]. Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/depressio-major-adults>
4. Stablon 12,5 mg, comprimé enrobé. Paris (France). Haute Autorité de Santé (HAS); décembre 2012. Disponible a: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12029\\_STABLON\\_ReevalSMR\\_avis2\\_CT10411\\_CT12029.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12029_STABLON_ReevalSMR_avis2_CT10411_CT12029.pdf)
5. Fitxa tècnica de Zinosal® (tianeptina). Exeltis Healthcare S.L. Madrid (Espanya): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 2014. [citad gener 2017]. Disponible a: [https://www.aemps.gob.es/cima/doctml/ft/78980/FichaTecnica\\_78980.html](https://www.aemps.gob.es/cima/doctml/ft/78980/FichaTecnica_78980.html)
6. Wilde M, Benfield P. Tianeptine, a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depression and coexisting anxiety and depression. *Drugs* 1995;49(3):411-39.
7. Alby JM, Ferreri M, Cabane J, de Bodinat C, Dagens V. Efficacité de la tianeptine (Stablon®) dans le traitement des dépressions majeures et des dysthymies, avec plaintes somatiques. Etude comparée versus fluoxétine (Prozac®). *Ann Psychiatr.* 1993;8(2):136-44.
8. Jeon HJ, Woo JM, Lee SH, Kim EJ, Chung S, Ha JH, et al. Improvement in subjective and objective neurocognitive functions in patients with major depressive disorder: a 12-week, multicenter, randomized trial of tianeptine versus escitalopram, the CAMPION study. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34(2):218-25.
9. Lepine JP, Altamura C, Ansseau M, Gutierrez JL, Bitter I, Lader M, et al. Tianeptine and paroxetine in major depressive disorder, with a special focus on the anxious component in depression: an international, 6-week double-blind study dagger. *Hum Psychopharmacol.* 2001;16(3):219-27.
10. Guelfi JD, Bouhassira M, Bonett-Perrin E, Lancrenon S. The study of the efficacy of fluoxetine versus tianeptine in the treatment of elderly depressed patients followed in general practice. *Encephale* 1999;25(3):265-70.
11. Lôo H, Saiz-Ruiz J, Costa e Silva JA, Ansseau M, Herrington R, Vaz-Serra A, et al. Efficacy and safety of tianeptine in the treatment of depressive disorders in comparison with fluoxetine. *Hum Psychopharmacol.* 2001;16(S1):S31-S38.
12. Novotny V, Faltus F. Tianeptine and fluoxetine in major depression: a 6-week randomised double-blind study. *Hum Psychopharmacol.* 2002;17(6):299-303.
13. Szádóczy E, Füredi J. Efficacité et tolérance de la tianeptine et de la sertraline dans le traitement d'attaque de la dépression. *Encephale.* 2002;28(4):343-9.
14. Nickel T, Sonntag A, Schill J, Zobel AW, Ackl N, Brunnauer A, et al. Clinical and neurobiological effects of tianeptine and paroxetine in major depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23(2):155-68.
15. Waintraub L, Septien L, Azoulay P. Efficacy and safety of tianeptine in major depression: evidence from a 3-month controlled clinical trial versus paroxetine. *CNS Drugs.* 2002;16(1):65-75.
16. Kasper S, Olié JP. A meta-analysis of randomized controlled trials of tianeptine versus SSRI in the short-term treatment of depression. *Eur Psychiatry.* 2002;17 Suppl 3:331-40.
17. Cassano GB, Heinze G, Lôo H, Mendlewicz J, Paes de Sousa M on behalf of the Study Group A double-blind comparison of tianeptine, imipramine and placebo in the treatment of major depressive episodes. *Eur Psychiatry.* 1996;11(5):254-9.

18. Ginestet D. Efficacy of tianeptine in major depressive disorders with or without melancholia. Eur Neuropsychopharmacol. 1997;Suppl 3:S341-5.

19. Dalery J, Dagens-Lafont V, De Bodinat C. Efficacy of tianeptine vs placebo in the long-term treatment (16.5 months) of unipolar major recurrent depression. Hum Psychopharmacol. 2001;16(S1):S39-S47.

20. Head of medicines agency. HMA. Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh). EU PSUR Work Sharing Summary Assessment Report Stablon (tianeptine). FR/H/PSUR/0068/001. Disponible a: [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Pharmacovigilance\\_Legislation/PSUR/Summary\\_AR/Tianeptine\\_Summary\\_AR\\_2015\\_05.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Pharmacovigilance_Legislation/PSUR/Summary_AR/Tianeptine_Summary_AR_2015_05.pdf)

21. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. ANSM 2015. Retour sur la réunion de mai 2015 du CMDh - Point d'Information. Disponible a: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Groupe-de-coordination-des-procedures-de-reconnaissance-mutuelle-et-decentralisees-CMDh/Medicaments-contenant-de-l-ibuprofene-de-la-polymyxine-de-la-domperidone-retour-sur-la-reunion-de-mai-2015-du-CMDh-Point-d-Information>

22. EU Clinical trial register. Efficacy and safety of tianeptine oral administration (25 to 50 mg/day) in elderly patients suffering from Major Depressive Disorder. A 8-week, randomized, double-blind, flexible-dose, parallel groups, placebo-controlled, international, multicentre study with escitalopram as active control, followed by an optional double-blind extension treatment period of 16 weeks. 15 October 2016. Disponible a: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-005612-26/results>

23. European medicines agency (EMA). EudraVigilance. Tianeptine. [citat gener 2017]. Disponible a [http://www.adrreports.eu/en/search\\_subst.html#](http://www.adrreports.eu/en/search_subst.html#)

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària (PHFAPC) del Servei Català de la Salut.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

#### Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent: Tianeptina en el tractament de la depressió major en adults. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017.

© 2017, Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Edita: Servei Català de la Salut.

1a edició: juliol 2017. Barcelona.

Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

