ANSM - Mis à jour le : 09/07/2019

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

STABLON 12,5 mg, comprimé enrobé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tianeptine (sel de sodium) ..... 12,5 mg

Pour un comprimé enrobé.

Excipients à effet notoire : saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée est de 1 comprimé dosé à 12,5 mg trois fois par jour, matin, midi et soir, au début des principaux repas.

Populations particulières

Sujets âgés

L'efficacité et la sécurité de la tianeptine ont été établies chez les chez les patients âgés dépressifs (? 65 ans) (voir rubrique 5.1). Aucune adaptation posologique en rapport avec l'âge n'est nécessaire.

Chez les patients âgés fragiles (55 kg), limiter la posologie à 2 comprimés par jour (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Chez les patients insuffisants rénaux sévères (ClCr 19ml/min), limiter la posologie à 2 comprimés par jour (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints de cirrhose sévère (Classe C, Score de Child Pugh), limiter la posologie à 2 comprimés par jour (voir rubrique 5.2).

Chez les patients alcooliques chroniques, qu'ils soient exempts de cirrhose ou atteints de cirrhose légère ou modérée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la tianeptine chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 4.4).

La tianeptine est contre-indiquée chez les enfants et adolescents de moins de 15 ans (voir rubrique 4.3).

Arrêt du traitement

L'arrêt brutal du traitement doit être évité. La posologie doit être progressivement réduite sur une période de 7 à 14 jours afin de limiter le risque de survenue de réactions de sevrage (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Enfants et adolescents de moins de 15 ans.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Suicides/idées suicidaires ou aggravation clinique

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.

Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés *versus* placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo. Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose.

Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement

anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.

En cas d'anesthésie générale, il convient d'avertir l'anesthésiste réanimateur et d'arrêter le traitement 24 ou 48 heures avant l'intervention.

En cas d'urgence, l'intervention pourra être néanmoins réalisée sans interruption préalable, sous surveillance peropératoire.

Comme avec tout traitement psychotrope, la prise de ce médicament avec des boissons alcoolisées ou médicaments contenant de l'alcool est déconseillée.

Ne pas dépasser les doses recommandées.

Abus/dépendance et syndrome de sevrage :

En cas d'antécédents de pharmacodépendance ou de dépendance à l'alcool, les malades doivent être surveillés tout particulièrement pour éviter une augmentation de la posologie.

Après l'arrêt du traitement par tianeptine, des symptômes de sevrage ont été observés chez certains patients. Les évènements suivants ont été observés : anxiété, douleur musculaire, douleur abdominale, insomnie, douleur articulaire. Lors de l'initiation du traitement, le patient doit être informé du risque de syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement.

Si le traitement nécessite d'être interrompu, la posologie doit être progressivement réduite sur une période de 7 à 14 jours afin de limiter le risque de survenue de réactions de sevrage (voir rubrique 4.2).

L'association avec les I.M.A.O. est déconseillée (voir rubrique 4.5). Il est nécessaire de laisser un intervalle libre :

- de deux semaines lorsque la tianeptine est utilisé en relais d'un I.M.A.O.,
- de 24 heures lorsque un I.M.A.O. est utilisé en relais de la tianeptine.

Hyponatrémie

Des hyponatrémies, probablement dues à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH) ont été rapportées avec la tianeptine. La majorité des cas ont été rapportés chez des patients âgés, en particulier en cas d'antécédent récent ou de pathologie prédisposant à des déséquilibres hydro-électrolytique. La prudence est de mise chez les patients ayant un risque augmenté d'hyponatrémie comme les patients âgés, cirrhotiques, déshydratés ou traités par diurétiques.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase (maladies héréditaires rares).

Teneur en sodium

STABLON contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé enrobé et peut donc être considéré comme dépourvu de sodium.

Population pédiatrique

STABLON est contre-indiqué chez les enfants et adolescents de moins de 15 ans (voir rubrique 4.3) et ne devrait pas être utilisé chez les adolescents âgés de 15 à 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement

agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. De plus, il n'y a pas de données de tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent, concernant les effets sur la croissance, la maturation sexuelle, et le développement cognitif et comportemental.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations déconseillées

- **I.M.A.O irréversibles (iproniazide) :** en raison des risques de collapsus ou hypertension paroxystique, hyperthermie, convulsions, décès.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Dans une étude péri- et post-natale, une augmentation des pertes post-implantatoires et post-natales ont été observées chez les rats à dose maternotoxique (voir rubrique 5.3).

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de la tianeptine chez la femme enceinte.

Pour cette raison, il est préférable d'éviter d'utiliser la tianeptine au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse. Si une prise en charge médicamenteuse par tianeptine est nécessaire pour assurer cet équilibre, le traitement doit être initié ou poursuivi à dose efficace tout au long de la grossesse et si possible en monothérapie et le profil pharmacologique de la molécule doit être pris en compte lors de la surveillance du nouveau-né.

Allaitement

Une dysfonction de la sécrétion lactique a été observée chez le rat à dose maternotoxique (voir rubrique 5.3).

Les antidépresseurs tricycliques sont excrétés dans le lait maternel, l'allaitement est donc déconseillé pendant la durée du traitement.

Fertilité

Chez le rat, une étude a montré une diminution des performances reproductives (augmentation des pertes pré-implantatoires), à dose maternotoxique. (voir rubrique 5.3).

L'impact clinique n'est pas connu.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Chez certains patients une baisse de la vigilance est susceptible de se manifester. L'attention est donc attirée sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables constatés avec la tianeptine au cours des essais cliniques sont d'intensité modérée. Ils consistent principalement en des nausées, constipation, douleurs abdominales, somnolence, céphalées, bouche sèche et vertiges.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés lors des essais cliniques et/ou de l'utilisation post-AMM de la tianeptine et sont classés en fonction de leur fréquence :

Très fréquent (≥1/10); fréquent (≥1/100, 1/10); peu fréquent (≥1/1000, 1/100); rare (≥1/10000, 1/1000); très rare (1/10000), indéterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles).

Système Organe-Classe (SOC)	Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Anorexie
	Indéterminée*	Hyponatrémie
Affections psychiatriques	Fréquent	Cauchemars
	Peu fréquent	Abus, dépendance, en particulier chez les sujets de moins de 50 ans ayant des antécédents de pharmacodépendance ou de dépendance à l'alcool
	Indéterminée*	Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement avec la tianeptine ou peu après son arrêt (voir rubrique 4.4.)
		Etat confusionnel, hallucinations
Affections du système nerveux	Fréquent	Insomnie
		Somnolence
		Sensations vertigineuses
		Céphalées
		Présyncope
		Tremblements
	Indéterminée*	Troubles extrapyramidaux
		Dyskinésie
Affections cardiaques	Fréquent	Tachycardie
		Extrasystoles
		Douleur thoracique
Affections vasculaires	Fréquent	Bouffées de chaleur

Système Organe-Classe (SOC)	Fréquence	Effets indésirables
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Gastralgies
		Douleurs abdominales
		Bouche sèche
		Nausées
		Vomissements
		Constipation
		Flatulences
Affections de la peau et du tissu sous cutané	Peu fréquent	Eruption maculo-papuleuse ou érythémateuse
		Prurit
		Urticaire
	Indéterminée*	Acné
		Réactions bulleuses exceptionnelles
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Myalgies
		Lombalgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Asthénie
		Sensation de gêne au niveau de la gorge
Affections hépato-biliaires	Indéterminée*	Augmentation des enzymes hépatiques
		Hépatites pouvant être exceptionnellement sévères

**Données post-commercialisation*

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

L’expérience relative aux cas d'intoxication aiguë par la tianeptine (quantité maximale: 2250mg, ingérée en une seule prise) met principalement en évidence des troubles de la vigilance pouvant aller jusqu’au coma, particulièrement en cas d’intoxications multiples.

Conduite à tenir

La tianeptine n’a aucun antidote spécifique connu. En cas d’intoxication aiguë, un traitement symptomatique et une surveillance de routine doivent être mis en place. Un suivi médical en milieu spécialisé est recommandé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : AUTRES ANTI-DEPRESSEURS, code ATC : N06AX14.

Mécanisme d’action

La tianeptine est un antidépresseur :

Chez l'animal, la tianeptine possède les caractéristiques suivantes :

- la tianeptine augmente l'activité spontanée des cellules pyramidales de l'hippocampe et en accélère la récupération après leur inhibition fonctionnelle,

- la tianeptine augmente le taux de recapture de la sérotonine par les neurones du cortex et de l'hippocampe.

In vitro, la tianeptine n’a pas d’affinité pour les récepteurs monoaminergiques et n’inhibe pas la recapture de la sérotonine (5-HT), de la noradrénaline (NA) ou de la dopamine (DA). La tianeptine peut moduler la neuro-transmission glutamatergique synaptique.

La contribution précise de chaque effet à l'activité antidépressive est inconnue.

Efficacité et sécurité clinique

Quatre essais en double aveugle, contrôlés, versus placebo, ont été réalisés pour évaluer l'efficacité à court terme de la tianeptine dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs chez l’adulte : un à doses fixes (37,5 mg, 75 mg), deux avec possibilité d’adaptation posologique à une dose supérieure ou inférieure (dose initiale 37,5 mg, puis 25, 37,5 ou 50 mg) et un chez le patient âgé (311 patients âgés de 65 ans et plus ; ~100 patients par bras, incluant ~20 patients de plus de 75 ans dans chaque bras) avec possibilité d’adaptation posologique à une dose supérieure en fonction de l’amélioration après 2 semaines de traitement (dose initiale 25 mg puis 25 mg ou 50 mg). Dans les essais chez l’adulte, le critère principal a été l’évolution du score total MADRS par rapport au score initial pour les essais à dose fixe ou flexible.

A la fin du traitement (6 semaines), l’efficacité de la tianeptine était significative dans les deux essais à doses flexibles mais pas dans l’essai à doses fixes. Dans un essai, l'imipramine, utilisée comme comparateur actif, a permis de démontrer la sensibilité de l’essai.

Dans l’étude réalisée chez le sujet âgé (étude avec possibilité d’augmenter la posologie), après 8 semaines de traitement, une efficacité significative de la tianeptine a été démontrée sur le critère principal (évolution du score total HAMD par rapport au score initial). Dans cette étude,

l'escitalopram utilisé comme comparateur actif, a permis de démontrer la sensibilité de l'essai.

Le maintien de l'efficacité antidépressive a été évalué dans un essai de prévention des rechutes et des récidives. Les patients considérés comme répondeurs au traitement par l'investigateur (6 semaines de traitement « en ouvert » avec la tianeptine à la posologie journalière de 2 à 4 comprimés soit 25 à 50mg par jour) ont été randomisés à tianeptine ou placebo pour une durée supplémentaire de 16,5 mois. La tianeptine a montré une supériorité d'efficacité statistiquement significative par rapport au placebo (p 0,001) sur le critère principal de l'essai : la prévention des rechutes ou des récidives mesurée par le délai d'apparition de celles-ci. L'incidence des rechutes après 6 mois de suivi en double aveugle a été de 6% pour la tianeptine et de 22% pour le placebo. L'incidence des rechutes ou des récidives après 18 mois de suivi en double aveugle a été de 16% pour la tianeptine et 36% pour le placebo.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption gastro-intestinale est rapide et complète.

Distribution

La distribution est rapide et est associée à une fixation protéique proche de 94 %, principalement à l'albumine.

Biotransformation

La tianeptine est fortement métabolisée par le foie, principalement par bêta-oxydation, sans implication des CYP450. Son métabolite principal, l'acide pentanoïque (MC5), est actif et moins puissant que la tianeptine.

Élimination

L'élimination de la tianeptine est caractérisée par une demi?vie terminale courte de 3 h avec la plupart des métabolites excrétés dans les urines.

Patients âgés, très âgés et patients fragiles

Chez les patients âgés, les concentrations plasmatiques de tianeptine ont été augmentées de 30% et celles de MC5 ont été environ doublées après administration unique ou répétée, en comparaison de celles de patients plus jeunes (voir rubrique 4.2).

Chez les patients très âgés (87 ± 5 ans) ou fragiles (45 ± 9 kg), une augmentation significative du Cmax et de l'exposition (aire sous la courbe, ASC) à la tianeptine et au MC5 a été observée après administration unique (voir rubrique 4.2).

Patients insuffisants rénaux sévères (CLCR 19ml/min)

La pharmacocinétique de la tianeptine reste inchangée mais l'exposition au MC5 est approximativement doublée après administration unique et répétée (voir rubrique 4.2).

Patients atteints de cirrhose hépatique sévère (Classe C, Score de Child-Pugh)

Les expositions à la tianeptine et au MC5, après l'administration d'une dose de 12,5mg, sont augmentées par rapport à celles de patients adultes dépressifs (voir rubrique 4.2).

En cas de cirrhose plus légère, comme les alcooliques chroniques, les effets sur les paramètres pharmacocinétiques sont négligeables (voir section 4.2).

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de génotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans l'étude de fertilité, une augmentation des pertes pré-implantatoires a été observée à la dose maternotoxique de 45 mg/kg/jour (soit 12 fois la dose humaine déterminée selon la surface corporelle).

La tianeptine n'est pas tératogène chez les rats et les lapins.

Dans l'étude péri- et post-natale, une dysfonction de la sécrétion lactique et une augmentation des pertes post-implantatoires et post-natales ont été observées chez les rats à la dose maternotoxique de 45 mg/kg/jour (soit 12 fois la dose humaine déterminée selon la surface corporelle).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Mannitol, amidon de maïs, talc, stéarate de magnésium.

Enrobage : éthylcellulose, mono-oléate de glycerol, SEPIFILM SE 700 Blanc (polyvidone, carmellose sodique, silice colloïdale anhydre, talc, saccharose, polysorbate 80, dioxyde de titane, bicarbonate de sodium), cire d'abeille blanche.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

36 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation (zones climatiques I et II).

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C (zones climatiques III et IV).

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 20, 28, 30, 40, 60, 90 ou 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/P.V.C.) (zones climatiques I et II).

10, 20, 28, 30, 40, 60, 90 ou 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/P.V.C.) suremballées en sachet (zones climatiques III et IV).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

LES LABORATOIRES SERVIER

50 RUE CARNOT
92284 SURESNES

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 329 337.9 2 : 10 comprimés sous plaquettes (Aluminium/P.V.C.)
- 34009 329 338.5 3 : 20 comprimés sous plaquettes (Aluminium/P.V.C.)
- 34009 267 223 5 7 : 28 comprimés sous plaquettes (Aluminium/P.V.C.)
- 34009 329 339.1 4 : 30 comprimés sous plaquettes (Aluminium/P.V.C.)
- 34009 329 341.6 4: 40 comprimés sous plaquettes (Aluminium/P.V.C.)
- 34009 329 342.2 5 : 60 comprimés sous plaquettes (Aluminium/P.V.C.)
- 34009 329 343.9 3 : 90 comprimés sous plaquettes (Aluminium/P.V.C.)
- 34009 558 336.0 4 : 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium/P.V.C.)
- 34009 417 228 7 5 : 10 comprimés sous plaquettes (Aluminium/P.V.C.) suremballées en sachet.
- 34009 417 229 3 6 : 20 comprimés sous plaquettes (Aluminium/P.V.C.) suremballées en sachet.
- 34009 267 224 1 8 :28 comprimés sous plaquettes (Aluminium/P.V.C.) suremballées en sachet
- 34009 417 230 1 8 : 30 comprimés sous plaquettes (Aluminium/P.V.C.) suremballées en sachet.
- 34009 417 231 8 6 : 40 comprimés sous plaquettes (Aluminium/P.V.C.) suremballées en sachet.
- 34009 417 232 4 7 : 60 comprimés sous plaquettes (Aluminium/P.V.C.) suremballées en sachet.
- 34009 417 233 0 8 : 90 comprimés sous plaquettes (Aluminium/P.V.C.) suremballées en sachet.
- 34009 579 827 3 7 : 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium/P.V.C.) suremballées en sachet.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Durée de prescription limitée à 28 jours.

Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée.

Chevauchement interdit sauf mention expresse du prescripteur portée sur l’ordonnance.

Conservation d’une copie de l’ordonnance par le pharmacien pendant 3 ans.