

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PROTHIADEN 25 mg gélules
PROTHIADEN 75 mg comprimés enrobés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est la dosulépine. Elle est présente sous forme de chlorhydrate de dosulépine.

PROTHIADEN 25 mg gélules
Une gélule de PROTHIADEN 25 mg gélules contient 25 mg de chlorhydrate de dosulépine, équivalent à 22,25 mg de dosulépine.

PROTHIADEN 75 mg comprimés enrobés
Un comprimé de PROTHIADEN 75 mg comprimé enrobé contient 75 mg de chlorhydrate de dosulépine, équivalent à 66,75 mg de dosulépine.

Excipients à effet notoire :

Une gélule de PROTHIADEN 25 mg contient 106 mg de lactose.

Un comprimé de PROTHIADEN 75 mg contient 3,7 mg de glucose et 236,1 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

PROTHIADEN 25 mg gélules
PROTHIADEN 75 mg comprimés enrobés

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

PROTHIADEN est indiqué dans le traitement de la dépression.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Afin d'obtenir le meilleur effet thérapeutique, le PROTHIADEN doit être prescrit à la dose de 75 à 150 mg par jour.

Pour le traitement de cas spéciaux comme un grave syndrome dépressif avec tendances suicidaires, on peut prescrire jusqu'à 225 mg par jour.

Il est recommandé, durant le traitement de régulièrement évaluer le patient et de continuer encore le traitement environ 3 mois après la disparition des symptômes.

Adultes

PROTHIADEN 25 mg gélules

- cas légers à modérés : 1 gélule 3 fois par jour ou 3 gélules le soir.
- cas modérés à sévères : 2 gélules 3 fois par jour ou 1 gélule 3 fois par jour et 3 gélules le soir.

PROTHIADEN 75 mg comprimés enrobés

- cas légers à modérés : 1 comprimé enrobé le soir.
- cas modérés à sévères : 1 comprimé enrobé 2 fois par jour ou 2 comprimés enrobés le soir.

Dans ce cas il est toutefois conseillé de commencer le traitement par 1 comprimé enrobé à 75 mg par jour durant les premiers jours.

Adolescents (14 à 18 ans)

75 à 150 mg par jour dans la mesure où le diagnostic peut être établi avec certitude.

Personnes âgées

Prise de départ 50 à 75 mg par jour.

Chez les personnes âgées, une dose de départ plus faible peut être nécessaire, ainsi qu'une augmentation lente de cette dose.

Insuffisance rénale ou hépatique :

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, utiliser avec précaution et réduire la dose car des taux sanguins plus élevés peuvent apparaître.

Mode d'administration

Prendre de préférence le PROTHIADEN avec un peu de liquide.

L'administration de PROTHIADEN n'est pas influencée par la prise de nourriture et il ne faut pas appliquer un régime alimentaire spécial durant le traitement.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

PROTHIADEN ne sera pas associé à un traitement aux I.M.A.O. et ne sera pas administré pendant 15 jours après arrêt d'un traitement aux I.M.A.O.

L'utilisation de PROTHIADEN est contre-indiquée chez les patients présentant :

- un infarctus du myocarde récent, un bloc de branche ou d'autres arythmies cardiaques
- une insuffisance hépatique grave.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'amélioration de l'état dépressif du patient peut ne se produire que dans un délai de 2 à 4 semaines à partir du début du traitement ; il importe de suivre étroitement le patient pendant cette période. L'effet anxiolytique peut être observé dans un délai de quelques jours à dater du début du traitement.

Des études avec des antidépresseurs appartenant à la classe des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine ont montré un risque d'idées suicidaires, d'automutilation et d'hostilité associé à ces substances lors d'une utilisation chez les enfants et les adolescents. Ce risque ne peut être exclu avec la dosulépine. La dosulépine peut être aussi associée avec un risque d'atteintes cardiovasculaires dans tous les groupes d'âge. Il n'existe pas de données de sécurité à long terme chez les enfants et les adolescents concernant la croissance, la maturation osseuse et le développement cognitif ou comportemental.

Il est déconseillé d'utiliser la dosulépine chez des patients ayant des antécédents épileptiques, ou un glaucome à angle fermé, ou encore des symptômes d'hypertrophie prostatique.

Le PROTHIADEN ne peut être administré qu'avec précaution chez les patients présentant :

- des états convulsifs ou ayant eu des antécédents convulsifs (il peut être utile dans ces cas de renforcer le traitement anticonvulsif).
- une hypotension ou ayant eu des antécédents cardio-vasculaires (difficultés de conduction auriculo-ventriculaire, infarctus du myocarde récent).
- de l'hyperthyroïdie ou qui sont traités à l'aide d'hormones thyroïdiennes.
- la prudence est de rigueur en cas d'insuffisance rénale
- une dépression grave, des patients maniaco-dépressifs, ou une schizophrénie latente

La prudence est recommandée chez les personnes âgées, celles-ci pouvant présenter plus facilement des effets indésirables, principalement de l'agitation, des états confusionnels, un délire et une hypotension posturale. (cfr. rubrique 4.2.).

Suicide / idées suicidaires ou détérioration de l'état clinique

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, voire d'automutilation et de suicide (comportements de type suicidaire). Ce risque persiste tant qu'une rémission significative n'est pas survenue. Comme une amélioration peut ne pas survenir durant les premières semaines de traitement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à ce qu'une telle amélioration survienne. L'expérience clinique générale montre que le risque de suicide peut augmenter dans les premières phases de la guérison.

Les patients ayant des antécédents de comportements de type suicidaire, ou ceux présentant un degré significatif d'idées suicidaires avant le début du traitement, sont connus comme étant à plus grand risque d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide ; ils devront dès lors faire

l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse des essais cliniques contrôlés par placebo des médicaments antidépresseurs chez des patients adultes de moins de 25 ans atteints de troubles psychiatriques montre un risque accru de comportement suicidaire avec les antidépresseurs, en comparaison au placebo.

Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, doit accompagner le traitement médicamenteux, tout particulièrement au début de celui-ci, ainsi qu'après chaque changement de posologie. Les patients (et les personnes qui s'occupent de leurs soins) doivent être avisés de la nécessité de surveiller toute détérioration de l'état clinique, tout comportement ou idée suicidaire, de même que tout changement inhabituel de comportement, et de demander immédiatement un avis médical si de tels symptômes apparaissent.

Chez les patients ayant présenté des idées suicidaires, la prudence sera de mise durant les premières semaines du traitement, il est également préférable de ne pas prescrire en même temps plusieurs emballages.

Les antidépresseurs tricycliques potentialisent l'activité déprimante de l'alcool sur le système nerveux central.

Les anesthésiants administrés en cours de traitement à base d'antidépresseurs tri-/tétracycliques peuvent accroître le risque d'arythmie et d'hypotension. En cas d'intervention chirurgicale, il convient d'informer l'anesthésiste si un malade est sous antidépresseurs tri-/tétracycliques.

Il est conseillé de d'arrêter les antidépresseurs progressivement.

PROTHIADEN 75 mg contient du glucose et du saccharose. 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) ne doivent pas prendre ce médicament.

PROTHIADEN 25 mg contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Le PROTHIADEN, comme c'est le cas pour tous les antidépresseurs, ne sera utilisé ni simultanément avec des inhibiteurs de la M.A.O., ni durant la période de quinze jours après l'arrêt du traitement aux I.M.A.O.

Lors de l'utilisation simultanée de PROTHIADEN avec :

- les ISRS : augmentation de la concentration plasmatique des antidépresseurs tricycliques.
- des amphétamines ou des sympaticomimétiques, il y a lieu de tenir compte du risque d'hypertension.
- d'autres antidépresseurs ou d'un anticholinergique, l'effet parasymphaticolytique du produit peut augmenter.

- du levodopa, les taux sériques de cette substance peuvent être moins élevés.
- un anti-arythmique, la prudence est de rigueur. La dosulépine a sur le cœur un effet comparable à celui de la quinidine. Pour cette raison, son emploi concomitant à celui d'autres substances pouvant affecter la conduction cardiaque (par exemple sotalol, terfénadine, astémizole, halofantrine) est déconseillé.
- des anticoagulants oraux : l'interaction avec l'acenocoumarol augmente le risque de saignement.
- le méthylphenidate, le taux sérique en dosulépine peut augmenter.

En théorie il pourrait y avoir une modification de l'activité de la dosulépine lors de son utilisation simultanée avec de la phénylbutazone, de l'aspirine, de l'aminopyrine, de la scopolamine, des phénothiazines, du méthylphénidate, des stéroïdes et des contraceptifs oraux, mais une modification du profil clinique est peu probable.

Le PROTHIADEN peut bloquer l'effet de certains anti-hypertenseurs dont la guanéthidine et les composés d'action analogue.

Ce médicament peut potentialiser l'action de dépresseurs du S.N.C. tels que barbituriques (ceux-ci peuvent diminuer la concentration sérique de la dosulépine), analgésiques narcotiques, alcool, benzodiazépines et neuroleptiques. En effet, les effets de ces substances sont potentialisés de la même manière que ceux de l'adrénaline et de la noradrénaline. Les anesthésiants administrés en cours de traitement à base d'antidépresseurs tri-/tétracycliques peuvent augmenter les risques d'arythmie et d'hypotension.

Anticonvulsivants: risque de survenue de crises convulsives généralisées (baisse du seuil épileptogène par l'antidépresseur).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

La sécurité d'emploi de la dosulépine pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été étudiée en particulier.

Grossesse

Bien qu'aucun effet tératogène n'ait pu être démontré pendant ou après l'utilisation du produit chez différentes espèces animales et chez l'homme, il est conseillé d'éviter l'emploi du PROTHIADEN principalement durant les 3 premiers et les 3 derniers mois de la grossesse, sauf en cas de raisons impérieuses.

Allaitement

L'emploi du PROTHIADEN dans le traitement d'une dépression du post-partum n'étant pas inhabituel, il est opportun d'examiner le passage du produit dans le lait maternel.

Chez des personnes ayant pris des doses de 75 mg/jour pendant 3 mois, on a constaté que la teneur en produit dans le lait et le sérum maternel était respectivement de 11 ng/ml et de 33 ng/ml. Si l'on tient compte du fait qu'un bébé tète environ 150 ml/kg par jour, ceci équivaut à 1,65 mg/kg/jour. Comparé à un adulte de 70 kg, prenant 75 mg par jour où la concentration est de 1071 mg/jour, il s'agit de 1/650 de la dose d'un adulte. Il est néanmoins préférable de

n'utiliser le PROTHIADEN dans ces cas-ci, qu'après avoir mis en balance les avantages attendus d'une part et l'éventuel risque thérapeutique de l'autre.

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

Le PROTHIADEN pouvant diminuer la vigilance et donc influencer certains réflexes, il y a lieu d'observer une certaine prudence principalement au début du traitement.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables du PROTHIADEN disparaissent habituellement en réajustant la posologie.

Dans les classes de systèmes d'organes, les effets secondaires sont classés par ordre de fréquence selon les catégories suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$)

Très rare ($< 1/10000$)

Indéterminée (ne peut être estimée sur base des données disponibles)

Résumé tabulé des effets indésirables

Système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Suppression de la moelle osseuse, agranulocytose.
Affections endocriniennes	Indéterminée	Variations de la glycémie. Sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique.
Affections psychiatriques	Indéterminée	Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par la <i>dosulépine</i> ou très vite après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).
Affections du système nerveux	Indéterminée	Tremblements, faiblesse, fatigue, somnolence, étourdissement, photosensibilité, ataxie. Principalement chez les patients âgés on peut parfois observer excitation, hypomanie et confusion. Hang-over.

Système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
	Rare	Epilepsie, symptômes extrapyramidaux et troubles de la parole.
	Très rare	Inversion d'humeur (de la dépression à la manie) et l'apparition de délire chez des patients psychotiques.
Affections oculaires	Indéterminée	Vision floue, trouble de l'accommodation.
	Rare	Glaucome.
Affections cardiaques	Indéterminée	Tachycardie. Certains cas de dépression cardiaque, de ralentissement de la conduction cardiaque et d'augmentation de l'excitabilité du myocarde ont été rapportés lors d'un surdosage.
Affections vasculaires	Indéterminée	Hypotension orthostatique.
Affections gastro-intestinales	Indéterminée	Sécheresse de la bouche et troubles du goût, constipation. Iléus paralytique.
	Très rare	Nausées, vomissements, augmentation ou perte de poids.
Affections hépatobiliaires	Indéterminée	Troubles hépatiques
	Très rare	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Indéterminée	Hypersudation, rash, photosensibilité.
Affections du rein et des voies urinaires	Indéterminée	Rétention urinaire.
Affections des organes de reproduction et du sein	Très rare	Gynécomastie, modifications de la libido et impuissance.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Indéterminée	Des symptômes de sevrage peuvent se produire en cas d'interruption subite de traitement par un tricyclique (insomnie, irritabilité, transpiration anormale). Des

Système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
		symptômes identiques peuvent se produire chez des nouveaux nés dont les mères ont été traitées par des antidépresseurs tricycliques pendant le 3ème trimestre de leur grossesse. Un certain nombre de cas ont été enregistrés.

Effets de classe : Les études épidémiologiques, réalisées surtout avec des patients de 50 ans et plus, montrent une augmentation du risque de fractures chez les patients recevant des SSRIs et des TCAs. Le mécanisme causant ce risque est inconnu.

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:

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9. Surdosage

Premiers signes en cas de surdosage :

Somnolence, sécheresse de la bouche, troubles de l'accommodation visuelle, tremor et hallucinations.

En cas d'intoxication aiguë, on peut observer des troubles :

- neurologiques (convulsions).
- cardiovasculaires (tachycardie, hypotension, troubles de la conduction cardiaque tels que dépression cardiaque, ralentissement de la conduction cardiaque et augmentation de l'excitabilité du myocarde).
- Une perte de connaissance.

Traitement en cas de surdosage : lavage gastrique.

- Charbon activé : 10 g toutes les 20 minutes, jusqu'à 50 g au total.
- Réanimation générale et respiratoire sous monitoring cardiaque tout en traitant les tachycardies sinusales et autres troubles du rythme cardiaque.
- Les convulsions seront contrôlées par le diazepam i.v.
- En voie de rétablissement les malades doivent bénéficier d'un repos strict, des anomalies cardiaques étant toujours possibles.

Conduite d'urgence : hospitalisation immédiate dans un centre spécialisé.

Il n'y a aucun antidote spécifique connu pour le PROTHIADEN (dosulépine).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antidépresseurs IMAO (tricycliques)

Code ATC : N06AA16.

La dosulépine est un antidépresseur ayant des propriétés anxiolytiques, sédatives et certaines propriétés anticholinergiques.

Elle a une action inhibitrice du recaptage de la noradrénaline, de la sérotonine et dans une moindre mesure de la dopamine.

Le PROTHIADEN « désensibilise » les récepteurs postsynaptiques β -noradrénergiques et sérotonine-2 qui seraient trop sensibles lors des phases dépressives.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

Au niveau de l'intestin avec un pic de concentration entre 45 min. et 3 H après l'administration.

Distribution :

Large : dans le foie, les reins, la thyroïde, le pancréas, les surrénales, l'hypophyse, les yeux et le cerveau.

Liaison protéique :

La dosulépine est, à 84%, fixée sur les protéines.

Demi-vie plasmatique :

Environ 24 heures, les dernières traces sont retrouvées dans le sérum $\pm$ 56 H après l'administration. Ceci est également le cas des métabolites actifs.

Métabolisme :

Par N-déméthylation, S-oxydation et conjugaison par l'acide glycuronique. Le Northiaden est quantitativement le plus important métabolite actif.

Elimination :

Principalement urinaire (50 à 60%) et fécale (15 à 30%) avec cycle entérohépatique.

5.3. Données de sécurité pré-cliniques

Sans objet.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

PROTHIADEN 25 mg gélules

Lactose, stéarate de magnésium, amidon de maïs, dioxyde de titane, gélatine, Opacode S-1-8152 HV Black.

PROTHIADEN 75 mg comprimés enrobés

Phosphate tricalcique, amidon de maïs, povidone, stéarate de magnésium, sandarac, talc, saccharose, cire d'abeille blanche, glucose liquide, Opalux Red AS-F-2886.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

PROTHIADEN 25 mg gélules : 4 ans

PROTHIADEN 75 mg comprimés enrobés : 3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

PROTHIADEN 25 mg gélules

Boîte de 30 ou 100 gélules sous plaquette thermoformée aluminium et PVC/PVDC.

PROTHIADEN 75 mg comprimés enrobés

Boîte de 14 ou 28 comprimés enrobés sous plaquette thermoformée aluminium et PVC/PVDC.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Sans objet.

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

TEOFARMA S.r.l.
Via F.lli Cervi, 8
I – 27010 Valle Salimbene (PV)
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PROTHIADEN 25 mg gélules :

BE: BE104964

LU: 2008039725

- 0095035 (100 cps)
- 0177341 (30 cps)

PROTHIADEN 75 mg comprimés enrobés :

BE: BE115857

LU: 2008039726

- 0095021 (28 cpr)

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

PROTHIADEN 25 mg gélules :

Date de première autorisation : 16/07/1976

Date de dernier renouvellement : 02/07/2007

PROTHIADEN 75 mg comprimés enrobés :

Date de première autorisation : 01/12/1980

Date de dernier renouvellement : 02/07/2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de l'approbation: 07/2024