

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### **PROTHIADEN 25 mg capsules, hard PROTHIADEN 75 mg omhulde tabletten**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

PROTHIADEN 25 mg capsules, hard  
PROTHIADEN 75 mg omhulde tabletten

#### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Het actief bestanddeel is dosulepine. Het komt in de vorm van dosulepine hydrochloride.

##### PROTHIADEN 25 mg capsules, hard

Een capsule PROTHIADEN 25 mg capsules, hard bevat 25 mg dosulepine hydrochloride, overeenkomend met 22,25 mg dosulepine.

##### PROTHIADEN 75 mg omhulde tabletten

Een tablet PROTHIADEN 75 mg omhulde tabletten bevat 75 mg dosulepine hydrochloride, overeenkomend met 66,75 mg dosulepine.

Hulpstoffen met bekend effect:

Een capsule PROTHIADEN 25 mg bevat 106 mg lactose.

Een tablet PROTHIADEN 75 mg bevat 3,7 mg glucose en 236,1 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

#### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

PROTHIADEN 25 mg capsules, hard.  
PROTHIADEN 75 mg omhulde tabletten.

#### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

##### **4.1 Therapeutische indicaties**

PROTHIADEN is aangewezen bij de behandeling van depressie.

##### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

###### Dosering

PROTHIADEN dient, om een optimaal therapeutisch effect te bekomen, te worden voorgeschreven in een dosering van 75 tot 150 mg per dag.

Ter behandeling van bijzondere gevallen zoals ernstig depressief syndroom met suïcide neiging kan men tot 225 mg per dag voorschrijven.

Gedurende de therapie is het aanbevolen de patiënt regelmatig te evalueren en na het verdwijnen van de symptomen de behandeling nog ongeveer 3 maanden voort te zetten.

#### Volwassenen

PROTHIADEN 25 mg capsules, hard

- lichte tot matige gevallen: 1 capsule 3 x per dag of 3 capsules 's avonds.
- matige tot ernstige gevallen: 2 capsules 3 x per dag of 1 capsule 3 x per dag en 3 capsules 's avonds.

PROTHIADEN 75 mg omhulde tabletten

- lichte tot matige gevallen: 1 omhulde tablet 's avonds
- matige tot ernstige gevallen: 1 omhulde tablet 2 x per dag of 2 omhulde tabletten 's avonds.

In dit geval wordt echter aangeraden gedurende de eerste dagen te beginnen met één omhulde tablet per dag.

#### Adolescenten (14 tot 18 jaar)

75 tot 150 mg per dag voor zover de diagnose met zekerheid kan worden gesteld.

#### Bejaarden

Begindosering 50 tot 75 mg per dag.

Bij ouderen kan een lagere begindosering nodig zijn en deze dosering kan langzaam worden verhoogd.

#### Nier- of leverinsufficiëntie

In geval van nier- of leverinsufficiëntie met voorzichtigheid gebruiken en de dosering reduceren want hogere bloedspiegels kunnen verschijnen.

#### Wijze van toediening

PROTHIADEN bij voorkeur innemen met een weinig vloeistof.

Het toedienen van PROTHIADEN wordt niet beïnvloed door voedsel en het is niet nodig een speciaal dieet te volgen tijdens de behandeling.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

PROTHIADEN zal niet met een MAO-remmer geassocieerd worden. De inname van PROTHIADEN kan slechts 15 dagen na de laatste gift van een MAO-remmer gebeuren.

Het toedienen van PROTHIADEN is af te raden bij patiënten met:

- een recent myocardinfarct, een bundeltakblock of andere hartaritmieën
- een ernstige leverinsufficiëntie.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De verbetering van de depressieve gesteldheid komt in het algemeen pas in de loop van 2 tot 4 weken na aanvang van de therapie tot uiting; in deze tijd is het belangrijk de patiënt nauwlettend te begeleiden. De angstwerende werking kan binnen een termijn van enige dagen na aanvang van de behandeling opgemerkt worden.

Onderzoeken met antidepressiva die tot de groep van specifieke serotonineheropnameremmers behoren hebben een risico op suïcide neigingen, zelfbeschadiging en agressiviteit bij kinderen en adolescenten aangetoond dat gerelateerd was aan deze stoffen. Dit risico kan niet worden uitgesloten voor dosulepine.

Ook kan dosulepine geassocieerd worden met het risico op cardiovasculaire bijwerkingen in alle leeftijdsgroepen. Daarnaast ontbreken lange-termijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, beenmaturing en cognitieve en gedragsontwikkeling.

Het is niet aangewezen dosulepine toe te dienen aan patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie, een gesloten-kamerhoek glaucoom of aanwijzingen van prostaathyperplasie.

PROTHIADEN moet met voorzorg worden toegediend aan de patiënten die tonen

- stuipaanvallen of antecedenten van stuipen (in deze gevallen kan het nodig zijn de anticonvulsieve behandeling te versterken)
- een verlaagde bloeddruk of cardiovasculaire antecedenten (moeilijkheden met de auriculo-ventriculaire geleiding, recent myocardinfarct)
- een hyperthyreoïdie, of patiënten die behandeld worden met schildklierhormonen
- bijzondere voorzorgen zijn van toepassing bij nierinsufficiëntie
- een ernstige depressie, manisch-depressieve patiënten, of een latente schizofrenie.

Voorzichtigheid is geboden bij ouderen, aangezien deze patiënten gemakkelijker ongewenste effecten vertonen, voornamelijk agitatie, geestelijke verwarring, delirium en posturale hypotensie (cf. rubriek 4.2).

### **Zelfmoord / zelfmoordgedachten of klinische verergering**

Depressie is geassocieerd met een verhoogd risico van zelfmoordgedachten, zelfbeschadiging en zelfmoord (zelfmoord-gerelateerde gedragingen). Het risico blijft aanhouden tot een significante remissie optreedt. Gezien het mogelijk is dat tijdens de eerste paar weken of langer, geen verbetering optreedt, zouden patiënten van nabij moeten gevolgd worden totdat er zulke verbetering optreedt. Uit de algemene klinische ervaring blijkt, dat risico van zelfmoord kan toenemen tijdens het vroege stadium van herstel.

Het is geweten voor patiënten met een voorgeschiedenis van zelfmoord-gerelateerde gebeurtenissen, of deze met een significante mate van zelfmoord-ideatie voor het starten van behandeling, dat zij een hoger risico lopen op zelfmoordgedachten en zelfmoordpogingen, en zouden daarom zorgvuldig moeten opgevolgd worden tijdens de behandeling. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische studies met antidepressiva bij patiënten met psychiatrische aandoeningen toonde een verhoogd risico op zelfmoordgedrag aan, vergeleken met placebo, bij patiënten van minder dan 25 jaar oud.

Nauw toezicht op patiënten, en meer bepaald deze met een hoog risico, dient te gebeuren tijdens de behandeling, vooral in de vroege fase en daaropvolgende dosisverhogingen. Patiënten (en de verzorgers van deze patiënten) moeten gewaarschuwd worden voor de behoefte voor het opvolgen van klinische verergering, zelfmoordgedrag en gedachten en ongewone veranderingen in het gedrag en moeten onmiddellijk medische advies zoeken indien deze symptomen zich voordoen.

Bij patiënten met reeds voorafgaande suïcidale gedachten is behoedzaamheid geboden gedurende de eerste weken van de behandeling; bijgevolg is het beter om niet gelijktijdig verscheidene verpakkingen voor te schrijven.

Tricyclische antidepressiva versterken de centraal dempende werking van alcohol.

De verdovende middelen die bij de therapie met tricyclische en tetracyclische antidepressiva toegediend worden kunnen het risico op aritmie en hypotensie vergroten.

In geval van chirurgische ingreep dient de anesthesist te worden geïnformeerd als een patiënt tri-/tetracyclische antidepressiva neemt.

Het is aangeraden een antidepressivumkuur geleidelijk te staken.

PROTHIADEN 75 mg bevat glucose en sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucosegalactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

PROTHIADEN 25 mg bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### **1. 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

PROTHIADEN zal zoals alle geneesmiddelen tegen depressie niet gelijktijdig met mono-amino-oxydase (MAO)-remmers worden toegediend, ook niet tijdens de eerste 15 dagen na stopzetting van de behandeling met MAO-remmers.

Indien PROTHIADEN gelijktijdig gebruikt wordt met:

- SSRI : toename van de plasmaconcentratie van tricyclische antidepressiva
- amfetamines of sympathicomimetica, men moet rekening houden met het gevaar op hypertensie
- andere antidepressiva of een anticholinergicum, de parasymphicolitische werking van het product kan verhoogd worden
- levodopa, de serumspiegel van dit middel kan verlaagd worden
- anti-arrhythmica, voorzichtigheid is geboden. Dosulepine heeft een effect op het hart vergelijkbaar met die van kinidine. Om deze reden is zijn gebruik in combinatie met andere middelen (bijvoorbeeld, sotalol, terfenadine, astemizole, halofantrine) niet raadzaam
- orale antistollingsmiddelen : de interactie met acenocoumarol verhoogt het bloedingsgevaar
- methylfenidaat: dit middel kan de dosulepinespiegel in het serum verhogen.

In theorie zou een verandering van de werking van dosulepine kunnen vóórkomen bij gelijktijdige inname van fenylbutazon, aspirine, aminopyrine, scopolamine, fenothiazinen, methylfenidaat, steroïden en orale contraceptiva, maar een wijziging van het klinische profiel is weinig waarschijnlijk.

PROTHIADEN kan het effect van sommige bloeddrukverlagende middelen zoals guanethidine en analoog werkende verbindingen blokkeren.

Dit middel kan de werking potentialiseren van stoffen welke het centraal zenuwstelsel deprimeren zoals barbituraten (deze kunnen de serumconcentratie van dosulepine verlagen), narcotische analgetica, alcohol, benzodiazepines en neuroleptica.

De effecten van deze stoffen worden namelijk versterkt op dezelfde wijze als die van adrenaline en noradrenaline.

De anesthetica die gedurende de behandeling met tri-/tetracyclische antidepressiva toegediend worden, kunnen het risico op arrhythmia en hypotonie doen stijgen.

Anticonvulsiva: gevaar van algemene convulsieaanvallen (daling van de epileptogene drempel door het antidepressivum).

## **2. 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

De gebruiksveiligheid van dosulepine tijdens zwangerschap en borstvoeding is niet specifiek bestudeerd.

### Zwangerschap

Hoewel er geen aanwijzingen van teratogeniteit tijdens of na het gebruik van dit middel bij diverse diersoorten en bij de mens zijn, dient het gebruik van PROTHIADEN te worden vermeden vooral tijdens de eerste drie en de laatste drie maanden van de zwangerschap, tenzij bij dwingende redenen.

### Borstvoeding

Het gebruik van PROTHIADEN bij de behandeling van postpartum depressie is niet ongevoel maar het is aanbevolen de overgang van het middel in de moedermelk te bekijken.

Bij de moeders die 75mg/dag doseringen 3 maanden lang hebben ingenomen is een productgehalte in de moedermelk en in het serum van 11 ng/ml en van 33 ng/ml respectievelijk geconstateerd geweest. Gegeven het feit dat een zuigeling circa 150 ml/kg per dag aan de borst krijgt, komt dit met een waarde van 1,65 mg/Kg/dag overeen. Vergeleken bij een volwassene van 70 Kg die 75 mg per dag inneemt waar de concentratie 1071 mg/dag bedraagt, komt het op 1/650 van de dosis van een volwassene aan. Nochtans is het beter om PROTHIADEN in deze gevallen niet te gebruiken zonder dat de therapeutische voordelen afgewogen worden tegen het mogelijke gevaar.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

PROTHIADEN zou de waakzaamheid kunnen verminderen en hierdoor bepaalde reflexen beïnvloeden. Voorzichtigheid is dus geboden voornamelijk bij het begin van de behandeling.

## **4.8 Bijwerkingen**

De bijwerkingen van PROTHIADEN verdwijnen gewoonlijk na het aanpassen van de dosering.

In de klassen van orgaansystemen zijn de volgende afspraken gebruikt voor de classificatie van de bijwerkingen in termen van frequentie:

Zeer vaak: ( $\geq 1/10$ )

Vaak: ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ )

Soms: ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ )

Zelden: ( $\geq 1/10000$  tot  $< 1/1000$ )

Zeer zelden: ( $< 1/10000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Tabellarisch overzicht van de bijwerkingen

<b>Orgaansysteem</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Zeer zelden	Suppressie van het beenmerg, agranulocytose
<b>Endocriene aandoeningen</b>	Niet bekend	Verandering van de glykemie. Ongepaste afscheiding van het antidiuretisch hormoon.
<b>Psychische stoornissen</b>	Niet bekend	Gevallen van zelfmoordideatie en zelfmoordgedrag werden gerapporteerd gedurende behandeling met <i>dosulepine</i> of kort na de onderbreking van de behandeling (zie rubriek 4.4)
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Niet bekend  Zelden  Zeer zelden	Tremor, zwakte, moeheid, slaperigheid, duizeligheid, fotosensibiliteit, ataxie Vooral bij ouderen kan soms excitatie, hypomanie en confusie voorkomen. Hangover.  Epilepsie-aanvallen, extrapiramidale verschijnselen, spraakstoornissen.  Een inversie van het humeur (van depressie naar manie) en optreden van waan bij psychotische patiënten.
<b>Oogaandoeningen</b>	Niet bekend  Zelden	Wazig zien, accommodatiestoornissen.  <b>Glaucoom.</b>
<b>Hartaandoeningen</b>	Niet bekend	Tachycardie, enkele gevallen van cardiale depressie, vertraging van de cardiale geleiding en verhoogde prikkelbaarheid van het myocard werden gerapporteerd na overdosering
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Niet bekend	Orthostatische hypotensie
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	Niet bekend	Droge mond en smaakstoornis, constipatie. Paralytische ileus

<b>Orgaansysteem</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
	Zeer zelden	Braken, gewichtstoename of gewichtsverlies
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Niet bekend	Leverstoornissen
	Zeer zelden	Hepatitis
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Niet bekend	Hypersudatie, rash, overgevoeligheid voor zonlicht
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	Niet bekend	Urineretentie
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	Zeer zelden	Gynaecomastie, libidostoornissen en impotentie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Niet bekend	Onthoudingsverschijnselen (slapeloosheid, prikkelbaarheid, abnormale transpiratie) kunnen optreden bij plotseling staken van een tryciclich antidepressivum. Identieke verschijnselen kunnen optreden bij de pasgeborenen van wie de moeder tijdens de derde trimester van de zwangerschap tricyclische antidepressiva hebben gebruikt. Een aantal gevallen werden Geregistreerd.

Klasse-effecten: Uit epidemiologische studies, uitgevoerd bij voornamelijk patiënten van 50 jaar en ouder, blijkt dat er een verhoogd risico bestaat op botfracturen bij patiënten die SSRI's en TCA's innemen. Het mechanisme dat leidt tot dit risico is onbekend.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie  
Postbus 97  
B-1000 Brussel  
Madou  
Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be)  
e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

## 4.9 Overdosering

Eerste tekenen van overdosering :

Slaperigheid, droge mond, accommodatiestoornissen, tremor en hallucinaties.

Bij acute intoxicatie kunnen volgende symptomen waargenomen worden:

- neurologisch (convulsies)
- cardiovasculair (tachycardie, hypotensie, geleidingsstoornissen zoals cardiale depressie, vertraging van de cardiale geleiding en toename van de prikkelbaarheid van het myocard)
- bewusteloosheid.

Behandeling van overdosering : maagspoeling.

- Geactiveerde kool: 10 g om de 20 minuten tot een totale dosis van 50 g
- Algemene en respiratoire reanimatie onder cardiale monitoring terwijl de sinustachycardie en andere hartritmestoornissen worden behandeld.
- Convulsies zullen met diazepam i.v. gecontroleerd worden.
- In de herstelfase moeten de patiënten volledige bedrust houden, omdat cardiale anomalieën steeds mogelijk blijven.

Urgentiebehandeling: spoedopname in een gespecialiseerd centrum.

Voor PROTHIADEN (dosulepine) is geen specifiek antidotum gekend.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : Antidepressiva MAO-remmers (tricyclische), ATC-code: N06AA16.

Dosulepine is een antidepressivum met anxiolytische en sedatieve werking en bepaalde anticholinerge eigenschappen.

Het remt de heropname van noradrenaline, van serotonine en in geringere mate van dopamine.

PROTHIADEN « desensibiliseert » de postsynaptische  $\beta$ -noradrenerge- en serotonine-2 receptoren die tijdens depressieve fasen te gevoelig zouden zijn.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Ter hoogte van de darm, met een concentratiepiek tussen 45 minuten en 3 uur na de inname.

Distributie:

Ruim: in de lever, de nieren, de schildklier, de pancreas, de bijniere, de hypofyse, de ogen en de hersenen.

Eiwitbinding:

84% dosulepine is gebonden aan proteïnen.



Plasmahalfwaardetijd:

Ongeveer 24 uur, de laatste sporen worden in het serum  $\pm$  56 uur na toediening teruggevonden. Dit is ook het geval met de actieve metabolieten.

Metabolisme:

Door N-demethylatie, S-oxidatie en conjugatie door het glucuronzuur.  
De kwantitatief belangrijkste metaboliet is northiaden.

Eliminatie:

Voornamelijk in de urine (50 tot 60%) en in de faeces (15 tot 30%) met enterohepatische kringloop.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Geen gegevens bezorgd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van de hulpstoffen**

PROTHIADEN 25 mg capsules, hard

Lactose, magnesiumstearaat, maïszetmeel, titaandioxide, gelatine, Opacode S-1-8152 HV Black.

PROTHIADEN 75 mg omhulde tabletten

Tricalciumfosfaat, maïszetmeel, povidon, magnesiumstearaat, sandarac, talk, sucrose, bijenwas wit, vloeibare glucose, Opalux Red AS-F-2886.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

PROTHIADEN 25 mg capsules, hard : 4 jaar  
PROTHIADEN 75 mg omhulde tabletten : 3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PROTHIADEN 25 mg capsules, hard

Verpakking van 30 of 100 capsules in blisterverpakking aluminium en PVC/PVDC .

PROTHIADEN 75 mg omhulde tabletten

Verpakking van 14 of 28 omhulde tabletten in blisterverpakking aluminium en PVC/PVDC.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Niet van toepassing.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

PROTHIADEN 25 mg capsules, hard: BE104964  
PROTHIADEN 75 mg omhulde tabletten: BE115857

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

PROTHIADEN 25 mg capsules, hard:  
Datum van eerste verlening van de vergunning: 16/07/1976  
Datum van laatste verlenging: 02/07/2007

PROTHIADEN 75 mg omhulde tabletten:  
Datum van eerste verlening van de vergunning: 01/12/1980  
Datum van laatste verlenging: 02/07/2007

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van herziening: 04/2020  
Datum van goedkeuring: 04/2020