

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prothiaden Mitis 25, capsules 25 mg
Prothiaden 75, dragees 75 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule Prothiaden Mitis 25 bevat 25 mg dosulepinehydrochloride.
Elke dragee Prothiaden 75 bevat 75 dosulepinehydrochloride.

Hulpstof(fen) met bekend effect:
Prothiaden Mitis 25 bevat o.a. lactose.
Prothiaden 75 bevat o.a. sucrose en glucose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Prothiaden Mitis 25: capsule. De capsules hebben de opdruk P25.
Prothiaden 75: dragee

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Prothiaden is geschikt voor de behandeling van episodes van depressies in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling beginnen met 75 mg Prothiaden per dag; deze dosis kan worden gegeven als één avonddosis of als driemaal daags 25 mg. Als adequate dosering geldt een dagdosis van 150 mg. Het verdient aanbeveling deze dosering in de eerste twee weken op te bouwen; ook deze dosering kan als één gift 's avonds worden toegediend.

Voor Prothiaden is tot op heden geen therapeutisch venster van plasmaconcentraties bekend. Uit studies en uit routinematige bepalingen van plasmaconcentraties is wel gebleken dat een dosering van 150 mg per dag leidt tot een gemiddelde som van de concentratie dosulepine en de belangrijkste metaboliet, northiaden, van 100 tot ca. 200 ng/ml. Er zij echter op gewezen dat de interindividuele variatie in zowel hoogte van de concentratie als metabolisatiepatroon groot is en dat een goede respons bij lagere concentraties kan optreden en als voldoende beschouwde concentraties niet gepaard hoeven te gaan met therapeutisch effect.

Ongeveer vier weken na het begin van de behandeling kan worden beoordeeld of verhoging tot de maximale dagdosering van 225 mg noodzakelijk is; deze dosering dient gegeven te worden in twee giften: 's morgens 75 mg en 's avonds 150 mg. Wanneer na nog eens 2-4 weken geen respons zichtbaar is, heeft verdere voortzetting van de behandeling met Prothiaden geen zin. Bij voldoende reactie moet dezelfde dosering ten minste vier weken worden gehandhaafd. Daarna kan de dosering over het algemeen geleidelijk worden verminderd, bijvoorbeeld tot de helft, tenzij de symptomen terugkeren. De behandeling moet bij voorkeur worden voortgezet totdat de patiënt 4-6 maanden volledig symptoomvrij is. Daarna kan worden uitgeslopen.

Ouderen

Vanwege de afgenomen klaring bij ouderen en hun grotere gevoeligheid voor met name anticholinerge bijwerkingen is het raadzaam om met een lagere dosis te starten en de dosis geleidelijk te verhogen. Zoals voor alle tricyclische antidepressiva geldt, dient de initiële dosis onder streng medisch toezicht te worden toegediend en voorzichtig te worden verhoogd (zie ook rubriek 4.4). De aanbevolen dosering is 50-75 mg per dag.

Wijze van toediening

Prothiaden capsules en dragees kunnen het beste met wat water vlak voor of één uur na de maaltijd worden ingenomen. Na gebruik dient het deksel van de flacon weer zorgvuldig gesloten te worden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of soortgelijke tricyclische antidepressiva voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Acut myocardinfarct.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het is noodzakelijk om Prothiaden voorzichtig te doseren en regelmatig strenge controle uit te oefenen bij patiënten met:

- epilepsie en organisch hersensyndroom
- lever- of nierfunctiestoornissen
- mictiestoornissen (bijv. prostaathypertrofie)
- hartaandoeningen, zoals geleidingsstoornissen, angina pectoris en recent myocardinfarct in verband met inductie van aritmieën, verlenging van de geleidingstijd e.d.
- lage bloeddruk
- hyperthyreoïdie
- acuut nauwe-kamerhoekglaucoom, verhoogde intra-oculaire druk

Tevens is het belangrijk onderstaande punten in acht te nemen:

- Psychotische symptomen kunnen verergeren bij patiënten met schizofrene of andere psychotische stoornissen. Paranoïde gedachten kunnen worden geïntensiveerd.
- Wanneer de depressieve fase van een manisch-depressieve psychose wordt behandeld, kan deze overgaan in een manische fase.
- In verband met de kans op suïcide, vooral in het begin van de behandeling, moet slechts een beperkte hoeveelheid medicatie aan de patiënt worden meegegeven.
- Indien zich keelpijn, koorts en symptomen van influenza in de eerste tien weken van de behandeling voordoen verdient het sterk aanbeveling het bloedbeeld te controleren in verband met mogelijke agranulocytose.
- Hoewel antidepressiva niet verslavend zijn, kan abrupt afbreken van de behandeling na langdurige toediening misselijkheid, hoofdpijn en malaise teweegbrengen.
- Oudere patiënten zijn vaak gevoeliger voor antidepressiva, in het bijzonder komen orthostatische hypotensie en anticholinerge bijwerkingen voor.

Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Het is algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen

en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

Patiënten, in het bijzonder hoog-risico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

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

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

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

Dosulepinehydrochloride dient niet te worden gebruikt voor de behandeling van depressie bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Studies bij depressie in deze leeftijdsgroep lieten geen gunstig effect zien voor de therapeutische klasse van tricyclische antidepressiva. Studies met andere klassen antidepressiva (SSRI's en SNRI's) hebben een risico op suïcide neigingen, zelfbeschadiging en vijandigheid aangetoond dat was gerelateerd aan deze stoffen. Dit risico kan niet worden uitgesloten voor dosulepinehydrochloride. Ook is dosulepinehydrochloride geassocieerd met het risico op cardiovasculaire bijwerkingen in alle leeftijdsgroepen. Daarnaast ontbreken lange-termijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling (zie rubrieken 4.8 en 4.9).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De sedatieve werking van antipsychotica, hypnotica, sedativa en anxiolytica, antihistaminica en alcohol wordt versterkt, evenals de effecten van parasymphathicolytica.

Alcohol dient te worden vermeden. De dosering van de genoemde geneesmiddelen dient in voorkomende gevallen te worden verlaagd.

De tricyclische antidepressiva hebben eigenschappen van klasse I anti-aritmica. Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met anti-aritmica van deze klasse, bèta-blokkers of calciumantagonisten (calciuminstroomblokkerende middelen, met name verapamil) vanwege een potentiërend effect op de AV-geleidingstijd en negatieve inotropie. Bij combinatie met klasse I anti-aritmica en gelijktijdig kalium-uitdrijvende diuretica dient men bedacht te zijn op een vertragend effect op de QT-tijd. De serumkaliumconcentratie dient hierbij binnen normale grenzen te worden gehouden.

De bloeddrukverlagende werking van centraal werkende antihypertensiva, zoals methyldopa en clonidine (ook reserpine), kan worden verminderd.

Orale anticonceptiva, fenytoïne, carbamazepine en barbituraten induceren door hun effect op de lever een versnelling van het metabolisme van de antidepressiva. Anderzijds remmen o.a. cimetidine en een aantal antipsychotica dit metabolisme.

Antidepressiva kunnen in combinatie met thyreomimetica aanleiding geven tot verschijnselen van hyperthyreoïdie. Overigens kunnen thyreomimetica het antidepressieve effect versterken.

Het metabolisme van levodopa in de darm wordt versneld, mogelijk door vertraging van de peristaltiek.

Tricyclische antidepressiva moeten bij voorkeur niet worden gecombineerd met MAO-remmers vanwege het gevaar van interacties. Het gevaar bestaat hiervoor tot ongeveer 14 dagen na het staken van de behandeling met een MAO-remmer.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over gebruik van dosulepine in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven. Bij chronisch gebruik en na toediening in de laatste weken kunnen neonatale onthoudingsverschijnselen optreden (zoals ademhalingsstoornissen, lethargie, kolieken, verhoogde prikkelbaarheid, hypotonie of hypertonie en tremor/spasmen/convulsies). In de tweede helft van de zwangerschap dienen de maternale plasmaconcentraties regelmatig te worden gecontroleerd in verband met een veranderende farmacokinetiek. Prothiaden dient alleen tijdens de zwangerschap te worden gebruikt op strikte indicatie.

Borstvoeding

Dosulepine gaat in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Nadelige effecten voor de zuigeling zijn niet bekend. Prothiaden dient alleen tijdens de borstvoeding te worden gebruikt op strikte indicatie.

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

Een beïnvloeding is niet geheel uitgesloten, aangezien sedatie kan optreden.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen kunnen voorkomen in de volgende frequenties:

Zeer vaak: $\geq 1/10$

Vaak: $\geq 1/100, < 1/10$

Soms: $\geq 1/1.000, < 1/100$

Zelden: $\geq 1/10.000, < 1/1.000$

Zeer zelden: $< 1/10.000$

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Bloedbeeldafwijkingen, zoals eosinofilie en leukopenie, soms beenmergdepressie en agranulocytose.

Endocriene aandoeningen

Zeer zelden: onvoldoende productie van antidiuretisch hormoon (ADH).

Psychische stoornissen

Verwardheid, agitatie, soms overgaand in delier of centraal anticholinerg syndroom; paralytische ileus, hiatus hernia, psychosen inclusief manische reacties, agressieve uitbarstingen, verergering van wanen en expressieve afasie. Er zijn gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met dosulepine of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Zenuwstelselaandoeningen

Tremor, slaperigheid, convulsies, myoclonus, sufheid, sedatie, hoofdpijn.

Oogaandoeningen

Soms: glaucoom.

Hartaandoeningen

Palpataties, ECG-afwijkingen,

Soms: tachycardie, hartritmestoornissen, hartblok, verminderde contractiliteit

Bloedvataandoeningen

Duizeligheid, orthostatische hypotensie

Maagdarmstelselaandoeningen

Obstipatie, misselijkheid, braken, spasmen

Lever- en galaandoeningen

Diffuse verhoging van leverenzymen, soms intrahepatische cholestase, hepatitis (inclusief veranderde leverfunctie), cholestatische geelzucht.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Transpiratie, exantheem en andere allergische huidreacties.

Nier- en urinewegaandoeningen

Mictiestoornissen, soms overgaand in volledige urine-retentie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Erectie- en ejaculatiestoornissen, verminderde potentie, bij vrouwen vertraagd orgasme

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: atropine-achtige verschijnselen als droge mond, visus- en accommodatiestoornissen, tachycardie, obstipatie en urineretentie. Deze verschijnselen treden voornamelijk op aan het begin van de behandeling, maar nemen gewoonlijk af bij voortzetting van de behandeling.
Gewichtstoename.

Een aantal verschijnselen kan ook een symptoom van een depressie zijn, zoals geremdheid, droge mond, obstipatie, tremor en duizeligheid.

Onttrekingsverschijnselen kunnen voorkomen na het abrupt discontinueren van tricyclische therapie en bestaan uit slapeloosheid, geïrriteerdheid en overmatige transpiratie.

Vergelijkbare symptomen zijn ook gerapporteerd bij neonaten van wie de moeder tijdens het derde trimester van de zwangerschap met tricyclische antidepressiva werd behandeld (zie ook rubriek 4.6).

Klasse-effecten

Epidemiologische studies, voornamelijk bij patiënten van 50 jaar en ouder, laten bij patiënten die SSRIs en TCAs krijgen een hoger risico op botfracturen zien. Het mechanisme dat dit hogere risico veroorzaakt 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Symptomen

Opwinding, rusteloosheid, hallucinaties, ataxie, dysartrie, tonisch-clonische krampen (convulsies), gevolgd door een zich snel ontwikkelend coma. Hypo- of hyperreflexie.

Ademhalingsdepressie, hypoxie, hypo- of hyperthermie, hypotensie. Anticholinerge effecten: mydriasis, droge warme huid, droge slijmvliezen, verminderde darmperistaltiek, urineretentie, tachycardie. Daarnaast kunnen ernstige cardiale symptomen optreden, zoals supraventriculaire

ritmestoornissen, geleidingsstoornissen en afname van de contractiliteit met als mogelijk gevolg cardiogene shock.

De klachten zijn gewoonlijk maximaal na 24 uur verdwenen, maar zij kunnen 4 tot 6 dagen blijven bestaan, vooral wanneer de resorptie is vertraagd door een verminderde darmperistaltiek.

Behandeling

In verband met de ernst van de intoxicatie is opname noodzakelijk op een intensive care-afdeling. Indien mogelijk de patiënt laten braken, gevolgd door toediening van geactiveerde kool en een osmotisch werkend laxans (zoals natriumsulfaat). Maagspoelen kan ook langer dan 12 uur na inname nog zinvol zijn. Bij gedaald bewustzijn eerst intuberen. Daarna geactiveerde kool en een osmotisch werkend laxans in de maag achterlaten. In verband met de entero-enterale kringloop kan de toediening van geactiveerde kool regelmatig worden herhaald. De behandeling is verder symptomatisch en ondersteunend. Indien nodig kan dopamine of isoprenaline worden gegeven.

Toediening van lidocaïne of propranolol bij ectopische ritmestoornissen kan gevaarlijk zijn, aangezien bij latere progressie van de intoxicatie een derdegraads AV-blok kan ontstaan. De patiënt kan dan overlijden ten gevolge van onderdrukking van ectopische foci. Alleen bij zeer ernstige ritmestoornissen kunnen anti-aritmica worden toegepast. Aangezien fysostigmine de kans op het optreden van convulsies verhoogt, wordt het gebruik hiervan ontraden. Bij convulsies kan diazepam worden toegediend. Hemodialyse en geforceerde diurese zijn niet zinvol, aangezien tricyclische antidepressiva o.a. een zeer groot verdelingsvolume hebben.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: niet-selectieve monoamine-heropnameremmers

ATC-code: N06AA16

Dosulepine remt de heropname van de mono-aminen noradrenaline, serotonine en in mindere mate dopamine. In dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat de verhoogde concentratie noradrenaline en serotonine in de hersenen leiden tot zgn. down-regulation van de betrokken receptoren. De belangrijkste actieve metabooliet desmethyl-dosulepine (northiaden) remt voornamelijk de heropname van noradrenaline. De overige twee metaboolieten, dosulepinesulfoxide en northiadensulfoxide bezitten minder activiteit. Dosulepine heeft affiniteit voor diverse centrale receptoren; de histamine-1-, de muscarine- en de alfa-1- adrenerge receptor; voor de laatste is de affiniteit echter zwak. De antihistaminerge werking is verantwoordelijk voor sedatie, de affiniteit voor de muscarine-receptor verklaart de anticholinerge bijwerkingen.

Algemeen

Dit middel kan worden aangewend ter behandeling van een episode van een depressie in engere zin. Aanwezigheid van vitale kenmerken, zoals anhedonie, psychomotorische remming, doorslaapstoornissen (vroeg ontwaken) en gewichtsverlies, vergroten de kans op een positieve respons. Overige vitale kenmerken zijn: interesseverlies, suïcidale gedachten en dagschommeling ('s avonds een betere stemming dan 's morgens). De werking begint over het algemeen pas na 1-2 weken merkbaar te worden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Dosulepine wordt goed uit het maag-darmkanaal opgenomen maar ondergaat een uitgebreid eerste passage metabolisme in de lever. Uitgaande van volledige absorptie wordt de biologische beschikbaarheid geschat op 30%.

Piekplasmaconcentraties van dosulepine worden binnen 2 tot 4 uur bereikt; de hoogte ervan verloopt evenredig met de toegediende dosis, maar zoals met andere tricyclische antidepressiva bestaat er een zeer grote interindividuele variabiliteit. In enkele studies zijn gemiddelde steady-state

plasmaconcentraties gevonden van 66 tot 87 ng/ml voor dosulepine en van 17 tot 31 ng/ml voor northiaden bij een eenmaal daagse dosering van 150 mg. De variatie is echter zeer groot.

Distributie

Zoals bij alle geneesmiddelen uit deze klasse is het verdelingsvolume groot, gevonden waarde variëren tussen 11 en 78 l/kg.

Biotransformatie

De belangrijkste metabole omzettingen zijn N-demethylering en S-oxidatie. Van de drie belangrijkste metabolieten (northiaden, het sulfoxide hiervan en dosulepinesulfoxide) is glucuronidering bekend.

Eliminatie

De belangrijkste eliminatie-route is de renale; een klein gedeelte wordt via de faeces uitgescheiden. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van de moederstof varieert tussen de 14 en 24 uur, van northiaden tussen de 35 en 50 uur. In onderzoek bij bejaarde vrijwilligers is aangetoond dat de eliminatiehalfwaardetijd significant verlengd is.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Prothiaden Mitis 25

Gelatine

Titaandioxide (E 171)

Opacode (met onder andere: ijzeroxide (E 172))

Lactose

Maïszetmeel

Magnesiumstearaat

Prothiaden 75

Sucrose

Calciumfosfaat

Magnesiumstearaat

Maïszetmeel

Opalux (met onder andere: titaandioxide (E 171))

Povidon

Talk

Glucose

Carnaubawas

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn tot nu toe geen onverenigbaarheden met Prothiaden bekend.

6.3 Houdbaarheid

Prothiaden Mitis 25: 3 jaar in flacon en 5 jaar in stripverpakking

Prothiaden 75: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- Prothiaden Mitis 25: - flacon met 30 capsules.
- EAV met 50 capsules in doordrukstrips.
- doosje met 30 capsules in doordrukstrips.
- Prothiaden 75: - doosje met 30 witte dragees in doordrukstrips.
- EAV met 50 witte dragees in doordrukstrips.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Prothiaden Mitis 25: in het register ingeschreven onder RVG 09997.
Prothiaden 75: in het register ingeschreven onder RVG 09998.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 oktober 1983
Datum van laatste verlenging: 6 oktober 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 18 oktober 2018