ANSM - Mis à jour le : 31/12/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PROTHIADEN 25 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de dosulépine..... 25,00 mg

Pour une gélule.

Excipient à effet notoire : lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Utiliser le dosage adapté en fonction de la dose journalière prescrite.

Posologie

La posologie usuelle pour le traitement de la dépression varie de 75 à 150 mg par jour.

La posologie initiale est le plus souvent de 75 mg par jour mais elle peut être adaptée individuellement dans la fourchette des doses recommandées. Cette posologie sera éventuellement réévaluée après 3 semaines de traitement effectif à doses efficaces.

Mode d’administration

Les caractéristiques pharmacocinétiques de ce médicament autorisent une seule prise journalière, pendant les repas ou à distance de ceux-ci.

Durée de traitement :

Le traitement par antidépresseur est symptomatique.

Le traitement d'un épisode est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 mois) afin de prévenir les risques de rechute de l'épisode dépressif.

Traitements psychotropes associés :

L'adjonction d'un traitement sédatif ou anxiolytique peut être utile en début de traitement, afin de couvrir la survenue ou l'aggravation de manifestations d'angoisse. Toutefois, les anxiolytiques ne protègent pas forcément de la levée de l'inhibition.

Population à risque

Sujet âgé :
Le traitement sera initié à posologie faible, c'est-à-dire en pratique à la moitié de la posologie minimale recommandée (voir rubrique 5.2). L'augmentation des doses, si nécessaire, sera progressive, en pratiquant une surveillance clinique : les effets indésirables des imipraminiques peuvent en effet avoir des conséquences graves chez la personne âgée (chutes, confusion).
Insuffisant hépatique et rénal : il convient de diminuer la posologie (voir rubrique 5.2).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Ce médicament NE DOIT JAMAIS ÊTRE prescrit dans les cas suivants :

- Risque connu de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétro-prostatiques.
- Infarctus du myocarde récent.
- Association aux IMAO non sélectifs (iproniazide, nialamide) et sultopride (cf Interactions avec d'autres médicaments).

Ce médicament NE DOIT GÉNÉRALEMENT PAS ÊTRE prescrit dans les cas suivants :

- Association avec les IMAO-A (moclobémide, toloxatone), l'alcool, la clonidine et apparentés, les sympathomimétiques alpha et bêta (adrénaline, noradrénaline, dopamine pour action systémique par voie parentérale) : cf Interactions avec des autres médicaments.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

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, 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.

De rares cas de syndrome de sevrage (céphalées, malaises, nausées, anxiété, troubles du sommeil) ayant été observés à l'arrêt du traitement, il est recommandé de réduire progressivement les doses et de surveiller tout particulièrement le patient durant cette période.

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.

Précautions d'emploi

Insomnie ou nervosité en début de traitement peuvent justifier une diminution de la posologie ou un traitement transitoire symptomatique.

En cas de virage maniaque franc, le traitement par la dosulépine sera interrompu et, le plus souvent, un neuroleptique sédatif prescrit.

Chez les patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie, il est prudent de renforcer la surveillance clinique et électrique, en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement.

La dosulépine doit être utilisée avec prudence :

- chez le sujet âgé présentant :
  - une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique et à la sédation
  - une constipation chronique (risque d'iléus paralytique)
  - une éventuelle hypertrophie prostatique;
- chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets quinidiniques, tachycardisants et hypotenseurs de cette classe de produits ;
- dans les insuffisances hépatiques et rénales, en raison du risque de surdosage (cf 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

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

Associations contre-indiquées

+ IMAO non sélectifs

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique*. Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt de l'IMAO et le début du traitement par l'antidépresseur sérotoninergique et d'au moins une semaine entre l'arrêt de l'antidépresseur sérotoninergique et le début du traitement par l'IMAO.

+ Syndrome sérotoninergique

Certains surdosages ou certains médicaments (lithium) peuvent donner lieu à un syndrome sérotoninergique justifiant l'arrêt immédiat du traitement. Celui-ci se manifeste par l'apparition

(éventuellement brutale), simultanée ou séquentielle, d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation, voire entraîner le décès. Ces symptômes peuvent être d'ordre :

- psychique (agitation, confusion, hypomanie, éventuellement coma),
- végétatif (hypo ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs),
- moteur (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité),
- digestif (diarrhées).

Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention de l'apparition de ce syndrome.

+ Sultopride

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes, par addition des effets électrophysiologiques.

Associations déconseillées

+ Alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Clonidine et apparentés

Décrit pour désipramine et imipramine : inhibition de l'effet antihypertenseur de la clonidine (antagonisme au niveau des récepteurs adrénergiques).

+ IMAO sélectif A (moclobémide, toloxatone)

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (cf supra).

Si l'association s'avère nécessaire, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.

+ Sympathomimétiques alpha et bêta (adrénaline, noradrénaline, dopamine), dans le cas d'une action systémique par voie parentérale

Hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme (inhibition de l'entrée de l'adrénaline ou de la noradrénaline dans la fibre sympathique).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anticonvulsivants

Risque de survenue de crises convulsives généralisées (baisse du seuil épileptogène par l'antidépresseur). Surveillance clinique et adaptation éventuelle des posologies.

+ Acide valproïque, valpromide

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antidépresseur.

+ Carbamazépine

Risque de survenue de crises convulsives généralisées (baisse du seuil épileptogène par l'antidépresseur, d'une part), et diminution des concentrations plasmatiques de l'antidépresseur (augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine, d'autre part). Surveillance clinique et adaptation éventuelle des posologies.

+ Antidépresseurs sérotoninergiques purs (citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) : augmentation des concentrations plasmatiques des deux antidépresseurs avec risque de convulsions et augmentation des effets indésirables.

En cas d'association, surveillance clinique accrue et, si nécessaire, adaptation posologique (en cas de relais d'un traitement à la fluoxétine par un antidépresseur imipraminique, la posologie initiale sera prudente avec augmentation progressive en raison de la longue demi-vie de la fluoxétine et de son métabolite actif).

+ Sympathomimétiques alpha et bêta : adrénaline pour action hémostatique locale par injections sous-cutanée et gingivale : hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme (inhibition de l'entrée de l'adrénaline ou de la noradrénaline dans la fibre sympathique).

Limiter l'apport, par exemple moins de 0,1 mg d'adrénaline en 10 minutes ou 0,3 mg en une heure, chez l'adulte.

Associations à prendre en compte

+ Antihypertenseurs (sauf clonidine et apparentés)

Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effets additifs).

+ Atropine et autres substances atropiniques : antihistaminiques H1 sédatifs, antiparkinsoniens Anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.

+ Autres dépresseurs du système nerveux central (SNC)

Dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; barbituriques ; benzodiazépines ; anxiolytiques autres que benzodiazépines : carbamates, captodiame, étifoxine ; hypnotiques ; neuroleptiques ; antihistaminiques H_1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide. Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

+ Baclofène

Risque d'augmentation de l'hypotonie musculaire.

+ Guanéthidine (voie oculaire)

Décrit pour amitriptyline, désipramine, imipramine et maprotiline.

Diminution de l'effet antihypertenseur de la guanéthidine (inhibition de son entrée dans la fibre sympathique, site d'action).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le maintien d’un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse et si possible en monothérapie.

A ce jour, si les données sont très limitées pour la dosulépine, elles semblent exclure un risque malformatif particulier des antidépresseurs imipraminiques. Chez les nouveau-nés de mères traitées en fin de grossesse par un antidépresseur imipraminique, des signes d’imprégnation (notamment atropiniques) et/ou de sevrage ont parfois été décrits :

- troubles neurologiques dans la première semaine de vie (hypotonie, hyperexcitabilité, trémulations, voire exceptionnellement convulsions) ;

- troubles respiratoires (polypnée, accès de cyanose, voire exceptionnellement détresse respiratoire) ;

- troubles digestifs (difficulté de mise en route de d'alimentation, retard à l'émission du méconium et distension abdominale).

Tous ces signes apparaissent dans les premiers jours de vie et sont le plus souvent de courte durée et peu sévères.

Compte tenu de ces données, il est préférable d'éviter d'utiliser la dosulépine au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. Toutefois un traitement ne doit pas être arrêté brutalement afin d'éviter un risque de sevrage pour la mère. S'il s'avère indispensable d'instaurer ou de maintenir un traitement par dosulépine au cours de la grossesse, tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

Allaitement

Le passage dans le lait maternel est mal connu mais probablement faible ; néanmoins, par mesure de précaution, l'allaitement est à éviter pendant la durée du traitement.

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

Ce médicament peut affaiblir les facultés mentales et physiques nécessaires à l'exécution de certaines tâches dangereuses, telles que la manipulation d'appareils ou la conduite de véhicules à moteur.

4.8. Effets indésirables

Ils découlent pour la plupart des propriétés pharmacologiques des antidépresseurs imipraminiques :

- Liés aux effets périphériques de la molécule : ils sont habituellement bénins et cèdent le plus souvent à la poursuite du traitement ou à une réduction de la posologie.

    - effet anticholinergique (par ordre de fréquence décroissante): sécheresse de la bouche, constipation, troubles de l'accommodation, tachycardie, sueurs, troubles de la miction et éventuellement rétention urinaire ;

    - effet adrénolytique : hypotension orthostatique, impuissance.

- Liés aux effets centraux :

    - fréquemment observés : somnolence ou sédation (effet antihistaminique), plus marquée en début de traitement ;

    - beaucoup plus rares : tremblements, crises convulsives sur terrain prédisposé, états confusionnels transitoires, syndrome sérotoninergique (en association).

- Liés à la nature même de la maladie dépressive :

    - levée de l'inhibition psychomotrice, avec risque suicidaire ;

    - inversion de l'humeur avec apparition d'épisodes maniaques ;

- réactivation d'un délire chez les sujets psychotiques ;
- manifestations paroxystiques d'angoisse.

Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par PROTHIADEN ou peu près son arrêt (voir rubrique 4.4).

- Les antidépresseurs imipraminiques peuvent également entraîner :
  - prise de poids ;
  - troubles de la conduction ou du rythme (avec des doses élevées) ;
  - troubles endocriniens : hypertrophie mammaire, galactorrhée ;
  - bouffées de chaleur ;
  - réactions cutanées allergiques ;
  - dysarthrie ;
  - hépatites cytolytiques ou cholestatiques exceptionnelles ;
  - troubles hématologiques : hyperéosinophilie, leucopénie, agranulocytose, thrombopénie,
  - syncope.
- Effet de classe :

Des études épidémiologiques, réalisées principalement chez des patients âgés de 50 ans et plus, montrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme conduisant à ce risque est inconnu.

Certains de ces effets indésirables peuvent être prévenus ou combattus par des thérapeutiques adjuvantes ou correctrices, voire une réduction de la posologie.

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

En cas de surdosage volontaire ou accidentel, on observe des manifestations cardiovasculaires sévères (essentiellement troubles de la conduction conditionnant la gravité de l'intoxication), ainsi qu'un renforcement des symptômes anticholinergiques, éventuellement un état confusionnel ou un coma (parfois retardé). Il y a lieu, dans ce cas, de faire hospitaliser immédiatement le malade dans un service spécialisé et de faire évacuer le produit ingéré.

La prise en charge doit comporter un traitement symptomatique et une surveillance des fonctions vitales notamment cardiaques et respiratoires pendant au moins cinq jours.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIDEPRESSEUR / INHIBITEUR NON SELECTIF DE LA RECAPTURE DE LA MONOAMINE code ATC : N06AA16

Les effets biochimiques, vraisemblablement à l'origine de l'effet thérapeutique, reposent sur une diminution du recaptage présynaptique de la noradrénaline et de la sérotonine dont la transmission synaptique est facilitée.

L'effet sédatif est en rapport avec la composante histaminergique de la molécule.

Par ailleurs, celle-ci exerce un effet anticholinergique central et périphérique, à l'origine d'effets indésirables.

Les propriétés adrénolytiques peuvent provoquer une hypotension orthostatique.

L'amélioration portant spécifiquement sur l'humeur est souvent retardée par rapport aux améliorations symptomatiques telles que le ralentissement idéomoteur, l'insomnie ou l'anxiété. Cette notion doit être prise en compte avant l'interruption d'un traitement pour raison d'inefficacité, ainsi que dans l'ajustement des doses efficaces.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Métabolisme

Il se fait par N-déméthylation, S-oxydation et conjugaison avec l'acide glucuronique.

Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique de la dosulépine est de 30 heures environ.
L'élimination est à la fois urinaire et fécale, avec cycle entérohépatique.

Populations à risque :

- Sujet âgé : le métabolisme hépatique diminue et donc la clairance totale avec augmentation des concentrations à l'équilibre, de la fraction libre et des demi-vies. Il importe alors de diminuer les doses, au moins dans un premier temps.

- Insuffisant hépatique et rénal : il convient de diminuer la posologie de la dosulepine.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs, lactose, stéarate de magnésium.

Composition de l'enveloppe de la gélule : érythrosine (E127), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171), gélatine.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

50 gélules en flacon (polypropylène)
50 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium)

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

TEOFARMA S.R.L.
VIA F.LLI CERVI, 8
27010 VALLE SALIMBENE (PV)
ITALIE

[Tel, fax, e-Mail : à compléter ultérieurement par le titulaire]

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

- 3400931908869 : 50 gélules en flacon (polypropylène)
- 3400936401549 : 50 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium)

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