

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Prothiaden 25 mg obalené tablety
Prothiaden 75 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Prothiaden 25 mg

Jedna obalená tableta obsahuje dosulepini hydrochloridum 28 mg (= dosulepinum 25 mg).
Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktosy, sacharosa.

Prothiaden 75 mg

Jedna potahovaná tableta obsahuje dosulepini hydrochloridum 84 mg (= dosulepinum 75 mg).
Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prothiaden 25 mg: obalená tableta.
Prothiaden 75 mg: potahovaná tableta.

Popis přípravku:

Prothiaden 25 mg: kulaté bikonvexní obalené tablety oranžově červené barvy.
Prothiaden 75 mg: bílé až téměř bílé potahované tablety čočkovitého tvaru.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Depresivní stavy různé etiologie:
 - depresivní onemocnění včetně těžkých depresivních epizod,
 - depresivní reaktivní stavy,
 - deprese organicky podmíněné při onemocnění mozku nebo při somatickém onemocnění,
 - deprese s úzkostnými příznaky,
 - depresivní poruchy v klimaktériu.
- Přídavná terapie chronických bolesti různé etiologie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Dávkování je individuální podle závažnosti onemocnění, terapeutické odpovědi a snášenlivosti přípravku.

U dospělých se u depresivních stavů začne obvykle s dávkou 25–50 mg na noc a tato dávka se postupně zvyšuje na 150 mg denně rozdělených do 2–3 dávek tak, že maximum se podá před spaním. Maximální denní dávku až 300 mg je možno podat hospitalizovaným pacientům. U vyšších dávek je nutno počítat s vyšší frekvencí výskytu nežádoucích účinků. U mnoha nemocných lze vystačit s jedinou denní dávkou podanou večer.

U depresí lze očekávat antidepresivní účinek až po 10–20 dnech podávání, maxima terapeutického účinku se dosahuje zpravidla do 4 týdnů, pak se dávky pomalu snižují na 75–100 mg denně; v udržovací léčbě se pokračuje tak, aby celkové trvání kúry bylo alespoň 3–6 měsíců.

U lehčích depresivních stavů a anxiozity stačí obvykle 25–75 mg dosulepinu v jedné denní dávce na noc a jen při nedostatečném účinku se přidá ještě 25 mg ráno nebo i v poledne. Maximální denní dávka je 125 mg.

U chronických bolestí různé etiologie je dávka potřebná k dosažení optimální analgetické odpovědi obvykle nižší, než je dávka nutná k dosažení antidepresivního účinku. Dávka se pohybuje v rozmezí 25–125 mg denně. Dávku je nutné stanovit individuálně na základě doprovodné analgetické léčby.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U starších pacientů se doporučuje nižší úvodní a udržovací dávka. Počáteční dávka má být zvýšena s opatrností a pod přísným dohledem lékaře. Pro dosažení uspokojivé klinické odpovědi může být dostatečná polovina běžné dávky pro dospělé (50–75 mg denně).

Porucha funkce ledvin

Při hodnotách glomerulární filtrace (GFR) ≥ 30 ml/min není nutné měnit dávkování. Při GFR < 30 ml/min se doporučuje začít s nízkou dávkou a postupně ji zvyšovat do dosažení terapeutické odpovědi. Pacient musí být monitorován pro možný výskyt retence moči, zmatenosti, sedace nebo posturální hypotenze.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater se podávání přípravku nedoporučuje. Dosulepin je kontraindikován v případě těžké poruchy funkce jater. Viz bod 4.3.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- glaukom s uzavřeným úhlem,
- hypertrofie prostaty s retencí moči,
- současná léčba inhibitory MAO a ještě 2 týdny po jejím ukončení,
- závažné srdeční poruchy (prodělaný infarkt myokardu, těžké srdeční selhání, srdeční blok jakéhokoli stupně nebo jiné srdeční arytmie).
- těžká porucha funkce jater,

- akutní psychóza,
- kojení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Poměr možného prospěchu a eventuálního rizika je třeba zvážit u pacientů:

- s epilepsií,
- s rizikem manické fáze u bipolární poruchy,
- s retencí moči v anamnéze,
- s onemocněním jater nebo ledvin,
- s onemocněním štítné žlázy, feochromocytomem nebo porfyrií,
- při současné elektrokonvulzivní léčbě.

Kardiovaskulární riziko

Dosulepin může zvýšit riziko kardiovaskulární toxicity (srdečních arytmií, poruch vodivosti, srdečního selhání a kolapsu krevního oběhu), a to zejména u starších pacientů. Opatrnosti je třeba při léčbě dosulepinem u starších pacientů a u pacientů s podezřením na kardiovaskulární onemocnění.

Starší pacienti

Starší pacienti jsou obzvláště náchylní k nežádoucím účinkům antidepresiv, zejména jako jsou neklid, zmatenost a posturální hypotenze. Nástup účinku může nastat později než u mladších pacientů.

Alkohol

Tricyklická antidepresiva zesilují centrálně tlumivý účinek alkoholu. V době léčby přípravkem Prothiaden se nemají pít alkoholické nápoje.

Anestetika

Anestetika podaná během terapie tricyklickými antidepresivy mohou zvýšit riziko arytmií a hypotenze. Je-li chirurgický zákrok nutný, anesteziolog má být informován o medikaci pacienta.

Sebevražedné myšlenky a chování

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevraždy (příhod souvisejících se sebevraždou). Riziko přetrvává až do doby, dokud nedojde k významné remisi. Jelikož se zlepšení nemusí projevit během několika prvních nebo i dalších týdnů léčby, měli by pacienti být pečlivě sledováni až do té doby, dokud k tomuto zlepšení nedojde. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stádiích uzdravování zvýšit.

Také další psychická onemocnění, u nichž je přípravek Prothiaden předepisován, mohou být doprovázeny zvýšeným rizikem příhod souvisejících se sebevraždou. Navíc mohou být tyto stavy komorbidní s depresivní epizodou. Při léčbě pacientů s dalšími psychiatrickými onemocněními se proto musí dodržovat stejná opatření, jako při léčbě pacientů s depresivní epizodou.

Pacienti, kteří mají v anamnéze před zahájením léčby příhody související se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představivosti před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu, a musí být během léčby pečlivě sledováni.

Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných na dospělých trpících psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivy. Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko, by měli být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) by měli být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoliv zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování a na to, že pokud se takové příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Riziko předávkování

Dosulepin je spojený s vysokou mortalitou při předávkování. Terapeutické rozmezí je úzké, proto má být předepisován pouze omezený počet tablet, aby se snížilo riziko předávkování, a to zejména u pacientů s rizikem sebevraždy.

Vysazení léčby

Léčba antidepresivy má být vysazována postupně. Doporučuje se postupně snižovat dávky v průběhu 4 týdnů. Při dlouhodobém užívání po dobu 6 týdnů nebo déle může náhlé vysazení vést k bolestem hlavy, nauze, křečím, nespavosti, podrážděnosti, nadměrnému pocení a možnosti trombotických epizod.

Prothiaden 25 mg

Přípravek obsahuje monohydrát laktosy a sacharosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy nebo fruktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo se sacharózo-izomaltázovou deficiencí by tento přípravek neměli užívat.

Prothiaden 75 mg

Přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými přípravky a jiné formy interakce

Dosulepin může snížit vstřebávání perorálních léků vzhledem k silnému anticholinergnímu efektu, který inhibuje peristaltiku GIT.

Inhibitory MAO

Dosulepin se nesmí kombinovat s inhibitory MAO, může se podávat až za 2 týdny po vysazení inhibitorů MAO (viz bod 4.3).

Léky ovlivňující převodní systém srdce

Současné užívání dosulepinu s léky ovlivňujícími převodní systém srdce může zvýšit arytmogenní potenciál. Tyto léky (např. sotalol, ibutilid, chinidin, terfenadin, astemizol, halofantrin) by se s dosulepinem neměly podávat současně z důvodu možného prodloužení QT intervalu.

Antikoagulancia

Tricyklická antidepresiva mohou zvyšovat poločas a biologickou dostupnost perorálních antikoagulancií. Tento efekt je pravděpodobně dán inhibicí metabolismu antikoagulancií prostřednictvím cytochromu P450 anebo snížením intestinální motility.

Antihypertenziva

Dosulepin snižuje antihypertenzivní účinek guanethidinu, betanidinu, debrisočinu a klonidinu.

Diuretika

Při současném podávání tricyklických antidepresiv s diuretiky existuje zvýšené riziko posturální hypotenze.

Anticholinergní léky

Vzhledem k anticholinergnímu efektu dosulepinu může dojít k aditivnímu účinku při současném podání s dalšími léky s anticholinergním účinkem. Mezi tyto látky patří parasymptolytika (atropin, skopolamin, homatropin), neuroleptika, antiparkinsonika, antiarytmika (disopyramid, propafenon), antihistaminika (bromfeniramin, difenylhydramin), myorelaxancia (baklofen) nebo periferní vazodilatancia (papaverin). Tyto kombinace mohou zvýšit centrální i periferní anticholinergní účinky.

Sympatomimetika

Dosulepin může potencovat vazokonstrikční a jiné alfa-adrenergické účinky sympatomimetik (i lokálních anestetik s adrenalinem). Mohou se také vyskytnout arytmie a jiné závažné nežádoucí účinky.

Látky tlumící CNS

Dosulepin zvyšuje centrálně tlumivý účinek hypnotik a dalších látek tlumících CNS.

SSRI

Kombinace s dalšími antidepresivy typu SSRI může vést ke zvýšení nežádoucích účinků. V případě kombinace těchto léčiv je doporučeno monitorování pacienta na počátku léčby.

Antiepileptika

Dosulepin snižuje terapeutickou účinnost antiepileptik snížením prahu pro vznik křečí.

Hormony štítné žlázy

Účinnost dosulepinu zvyšují hormony štítné žlázy.

Barbituráty

Barbituráty zvýšením jeho degradace snižují až dvacetkrát hladinu dosulepinu. Dochází také k aditivnímu tlumivému účinku na centrální nervovou soustavu a dýchací soustavu.

Anestetika

Anestetika zvyšují riziko arytmií a poklesu krevního tlaku, proto se doporučuje dosulepin před operací vysadit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost při podávání tricyklických antidepresiv v těhotenství nebyla prověřena. Přípravek se proto nedoporučuje podávat v době těhotenství.

Kojení

Přípravek je u kojících žen kontraindikován, protože dosulepin prostupuje do mateřského mléka (viz bod 4.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Prothiaden má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky dosulepinu rozdělené do skupin podle tříd orgánových systémů a terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit):

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	není známo	Tachykardie*, palpitace*, změny EKG*
Poruchy krve a lymfatického systému	vzácné	Poruchy krvetvorby
Poruchy nervového systému	není známo	Somnolence, vertigo
Poruchy oka	není známo	Rozmazané vidění*
Gastrointestinální poruchy	není známo	Sucho v ústech*, zácpa*,
Poruchy ledvin a močových cest	není známo	Opožděná mikce*
Poruchy kůže a podkožní tkáň	není známo	Kožní alergické reakce
Endokrinní poruchy	vzácné	Endokrinní poruchy
Cévní poruchy	časté	Hypotenze*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	není známo	Únava
Poruchy jater a žlučových cest	vzácné	Cholestatická žloutenka

Poruchy reprodukčního systému a prsu	vzácné	Poruchy sexuálních funkcí (např. opožděná ejakulace)
--------------------------------------	--------	--

*uvedené nežádoucí účinky souvisí s anticholinergním účinkem přípravku Prothiaden

Sebevražedné myšlenky a chování

Během užívání léčivého přípravku Prothiaden nebo záhy po přerušení léčby byly hlášeny případy sebevražedných myšlenek či chování (viz bod 4.4).

Riziko fraktur

Epidemiologické studie – především ty, které byly provedené u pacientů ve věku 50 let a výše – ukázaly zvýšené riziko fraktur kostí u těch pacientů, kteří užívají selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo tricyklická (TCA) antidepresiva. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Známkou předávkování jsou sedace, sucho v ústech, zhoršené vidění, tachykardie, tremor, pocení, nauzea, zvracení a zmatenost, jejíž riziko je vyšší u starších nemocných při náhlém nasazení vysokých dávek. Hlavní příznaky předávkování jsou ztráta vědomí, křeče, poruchy srdečního rytmu, hypotonie a dechová deprese.

Postup při předávkování: výplach žaludku, podání aktivního uhlí, i opakovaně, u pacientů v bezvědomí intubace. Podpůrná terapie zacílená na udržování funkcí kardiovaskulárních a respiračních, monitorování EKG, terapie arytmií a epileptických záchvatů. Forsírovaná diuréza a hemodialýza se nedoporučují.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidepresiva, neselektivní inhibitory zpětného vychytávání monoaminů, ATC kód: N06AA16

Dosulepin je thymoleptikum 1. generace (tricyklické antidepresivum, TCA) s antidepresivním a anxiolytickým účinkem, svou intenzitou účinku stojí mezi imipraminem a amitriptylinem.

Mechanismem účinku je inhibice zpětného vychytávání neuromediátorů (noradrenalin a serotonin) na nervových synapsích, čímž se zvyšuje jejich dostupnost pro postsynaptické receptory.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Dosulepin se velmi dobře vstřebává z trávicí soustavy. Maximálních plazmatických hladin je dosaženo přibližně za 3 hodiny po perorálním podání. Existují značné interindividuální rozdíly v plazmatické koncentraci v ustáleném stavu, která je obvykle dosažena po 10–14 dnech.

Čas potřebný k dosažení vrcholové plazmatické koncentrace u starších pacientů je delší ve srovnání s mladými dospělými. AUC je přibližně 943 ng/ml/h u mladých dospělých a 2412 ng/ml/h u starších pacientů.

Distribuce

Dosulepin je vázán na plazmatické bílkoviny přibližně z 84 %. Distribuční poločas je 2–3 hodiny. Distribuční objem je přibližně 45 l/kg a může se lišit s věkem.

Biotransformace

Dosulepin podléhá v játrech first-pass efektu. Metabolizuje se na účinné metabolity demetylací na desmetyldosulepin (northiaden) a S-oxidací na northiaden S-oxid a dosulepin S-oxid. Metabolity dosahují vrcholových koncentrací v plazmě po 5–6 hodinách.

Eliminace

Vylučuje se hlavně močí převážně ve formě metabolitů, malá část přechází do stolice. Biologický poločas je 14–45 h pro dosulepin (u starších pacientů může být prodloužen až na 54 h), 22–60 h pro northiaden a 13–35 h pro dosulepin S-oxid. Dosulepin prochází placentární bariérou a vylučuje se do mateřského mléka.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita (LD_{50}) u myši p. o. je 480 mg/kg.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prothiaden 25 mg

Monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, magnesium-stearát, glycerol 85 %, povidon 25, mastek, sacharosa, oxid titaničitý, sodná sůl karmelosy, polyvinyl-acetát, kyselina stearová, žloutková žlut' CH, třešňová červen' 149, směs bílého a karnaubského vosku

Prothiaden 75 mg

monohydrát laktosy, koloidní bezvodý oxid křemičitý, mikrokrytalická celuloza, povidon 25, polysorbát 80, sodná sůl karboxymethylškrobu, magnesium-stearát, mastek, hypromelosa 2910/5, propylenglykol, simetikonová emulze SE 4, oxid titaničitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Prothiaden 25 mg: 3 roky

Prothiaden 75 mg: 3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistr, krabička

Velikost balení:

Prothiaden 25 mg: 30 obalených tablet

Prothiaden 75 mg: 30 potahovaných tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10 – Dolní Měcholupy, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Prothiaden 25 mg: 30/560/69-C

Prothiaden 75 mg: 68/009/94-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Prothiaden 25 mg

Datum první registrace: 30. 9. 1969

Datum posledního prodloužení registrace: 18. 10. 2017

Prothiaden 75 mg

Datum první registrace: 19. 1. 1994

Datum posledního prodloužení registrace: 22. 12. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 10. 2017