

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DOXEPIN 25 mg drajeuri

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un drajeu conține doxepină 25 mg sub formă de clorhidrat de doxepină 28,26 mg. Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat și sucroză (zahăr).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Drajeuri

Drajeurile sunt de culoare albă, discoidale, cu suprafața convexă, lucioasă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Simptomele sindroamelor depresive, în special în cazul în care este necesară sedare.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza orală optimă depinde de severitatea afecțiunii și de răspunsul individual al pacientului. Doza necesară poate varia între 25 – 300 mg zilnic. Doze de până la 100 mg pe zi, pot fi administrate divizate sau o dată pe zi. Dacă sunt necesare doze peste 100 mg pe zi, acestea trebuie administrate în trei doze divizate. Doza maximă recomandată administrată o dată este de 100 mg. Această doză poate fi administrată la culcare.

Pentru majoritatea pacienților cu simptome moderate sau severe este recomandat ca tratamentul să înceapă cu o doză zilnică de 75 mg pe zi. Cei mai mulți pacienți vor răspunde satisfăcător la acest nivel de dozare. Pentru pacienții care nu răspund, doza poate fi ajustată conform necesităților fiecărui pacient. În cazul pacienților cu forme severe de boală poate fi necesară administrarea unor doze de până la 300 mg zilnic, divizate în mai multe prize, pentru obținerea unui răspuns clinic.

La pacienții la care insomnia este principalul simptom, se recomandă ca doza să fie repartizată în așa fel încât o cantitate mai mare din doza zilnică să fie administrată seara. În mod similar, dacă apare somnolența ca un efect secundar al tratamentului, doxepin poate fi astfel administrat sau doza poate fi redusă. Este adesea posibil ca după obținerea efectului terapeutic dorit, doza pentru tratamentul de menținere să fie redusă.

Efectul optim antidepresiv poate să nu fie evident timp de 2-3 săptămâni.

Vârstnici

În general, alegerea dozei pentru un pacient în vârstă trebuie să se facă cu prudență începând de la doza cea mai mică, având în vedere sensibilitatea mai mare a persoanelor în vârstă la efectele adverse tipice ale medicamentului.

Copii

Doxepin nu este recomandat copiilor cu vârsta mai mică de 12 ani, deoarece nu au fost stabilite condițiile de siguranță pentru administrare.

Insuficiență hepatică

Poate fi necesară reducerea dozelor la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Poate fi necesară reducerea dozelor la pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

Doxepin este contraindicat în caz de hipersensibilitate la doxepină, la antidepresive triciclice sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1.

Doxepin este contraindicat la pacienți cu manie, insuficiență hepatică severă, alăptare, glaucom, afecțiuni însoțite de retenție urinară.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Suicid/ideație suicidară sau agravare a stării clinice

Depresia se asociază cu creșterea riscului de ideație suicidară, auto-vătămare și suicid (evenimente legate de suicid). Riscul se menține până la apariția unor semne consistente de remisiune. Dacă fiind posibilitatea ca situația să nu se amelioreze în primele săptămâni de tratament, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape, până la apariția ameliorării. Experiența clinică generală demonstrează că riscul de suicid se poate accentua în primele faze ale recuperării.

Este cunoscut faptul că pacienții cu antecedente de evenimente legate de suicid sau cei cu manifestări semnificative de ideație suicidară anterior inițierii tratamentului prezintă un risc mai accentuat de ideație suicidară sau tentativă de suicid, trebuind să fie monitorizați cu atenție pe parcursul tratamentului.

Rezultatele unei meta-analize a anumitor studii clinice controlate cu placebo efectuate cu medicamente antidepresive la pacienții adulți au arătat existența unui risc accentuat de comportament suicidar în cazul medicamentelor antidepresive comparativ cu placebo la pacienți cu vârsta sub 25 de ani.

Terapia medicamentoasă a pacienților, și mai ales a celor aflați în situație de risc accentuat, trebuie să fie însoțită de supraveghere atentă, cu precădere în etapele incipiente ale tratamentului și după modificarea dozelor. Pacienților (și celor care îi îngrijesc) trebuie să li se atragă atenția cu privire la necesitatea monitorizării oricărei agravări a stării clinice, a apariției oricărui comportament sau ideații cu tentă de suicid precum și la obligația de solicitare a sfatului medicului imediat după apariția unor astfel de simptome.

Ajustarea dozajului zilnic trebuie monitorizată în cazul pacienților cu patologii concomitente sau care primesc și alte medicații. Aceasta este importantă mai ales în cazul pacienților care primesc medicamente cu efecte anticolinergice.

Utilizarea doxepin o dată pe zi la pacienții vârstnici trebuie ajustată cu atenție în funcție de starea pacientului. Persoanele în vârstă sunt deosebit de susceptibile de manifestări ale toxicității, în special agitație, confuzie și hipotensiune arterială ortostatică. Doza inițială trebuie să fie crescută cu precauție sub supraveghere atentă. În cele mai multe cazuri jumătate din doza recomandată la adult este suficientă pentru obținerea efectului terapeutic.

Pacienții trebuie, de asemenea avertizați că poate apare somnolență în timpul tratamentului cu doxepin.

Pacienții trebuie, de asemenea, avertizați că efectele consumului de alcool pot fi crescute.

Deși doxepin este asociat cu un risc mai scăzut decât alte antidepresive triciclice este necesară o monitorizare mai atentă a pacienților cu afecțiune severă cardiovasculară inclusiv pacienți cu blocuri cardiace, aritmii cardiace și cei care au prezentat de curând un infarct miocardic.

Utilizare în insuficiență renală sau insuficiență hepatică

Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală sau insuficiență hepatică.

Utilizare la pacienții cu epilepsie

Se recomandă prudență la pacienții cu epilepsie în antecedente la administrarea Doxepin.

Pacienții vor fi supravegheați atent la începutul tratamentului, deoarece sinuciderea este un risc inerent la orice pacient depresiv până la ameliorare semnificativă.

Pacienții cu hiperplazie benignă a prostatei pot prezenta o creștere a retenției urinare (vezi pct. 4.8).

Doxepin 25 mg conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Doxepin 25 mg conține sucroză (zahăr). Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Doxepin, ca și alte antidepresive triciclice (ATC), este metabolizat de citocromului P450 (CYP) 2D6. Inhibitori sau substraturi ai CYP2D6 (de exemplu chinidina, inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei) pot crește nivelul plasmatic al antidepresivelor triciclice atunci când sunt administrați concomitent. Gradul de interacțiune depinde de variabilitatea efectului asupra CYP2D6 și indicele terapeutic al TCA. Semnificația clinică a acestei interacțiuni cu doxepin nu a fost evaluată sistematic.

Utilizarea combinată cu alte antidepresive, alcool sau medicamente anti-anxietate trebuie efectuată cu recunoașterea posibilității de potențare. Este cunoscut, de exemplu, că inhibitorii ai monoaminooxidazei pot potența efectele altor medicamente, prin urmare, Doxepin 25 mg nu trebuie administrat concomitent, sau timp de două săptămâni de la încetarea tratamentului, cu inhibitorii de monoaminooxidază.

Cimetidina produce fluctuații semnificative clinic ale concentrațiilor serice la starea de echilibru de doxepin.

Doxepin nu trebuie administrat cu simpatomimetice, cum sunt efedrina, izoprenalina, noradrenalina, fenilefrina și fenilpropanolamina.

Anestezicele locale sau generale (care conțin simpatomimetice) administrate concomitent cu antidepresive triciclice sau tetraciclice pot crește riscul de aritmii, hipotensiune sau hipertensiune. În cazul unei intervenții chirurgicale medicul anestezist trebuie informat despre tratamentul cu doxepin.

Doxepin poate scădea efectul antihipertensiv al medicamentelor cum sunt debrisoquina, betanidina, guanetidina și posibil clonidina. De obicei sunt necesare doze zilnice de doxepin de peste 150 mg înainte de apariția oricărui efect al acțiunii guanetidinei. Este recomandat să fie revizuit tot tratamentul antihipertensiv în timpul tratamentului cu antidepresive triciclice.

Barbituricele pot crește rata de metabolizare a doxepinei.

Doxepina poate scădea efectul nitraților cu administrare sublinguală deoarece induce xerostomie.

Doza de hormoni tiroidieni este posibil să necesite reducere pe durata tratamentului concomitent cu doxepin.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Doxepin traversează placentă. Studiile de reproducere au fost efectuate la șobolani, iepuri și maimuțe și nu au existat dovezi de afectare a fătului la animale. Relevanța la om nu este cunoscută. Deoarece nu există suficientă experiență la femeile gravide care au primit acest medicament, siguranța în timpul sarcinii nu a fost stabilită.

Alăptarea

Doxepin și metabolitul său activ desmetildoxepin sunt excretați în laptele matern. A existat un raport de apnee și somnolență apărute la un copil alăptat de mama care avea tratament cu doxepin. Utilizarea doxepin este contraindicată în timpul alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Deoarece poate să apară somnolență la utilizarea de doxepin, pacienții trebuie avertizați de această posibilitate și se va evita conducerea de vehicule sau folosirea de utilaje în timpul tratamentului.

4.8 Reacții adverse

Doxepin 25 mg este bine tolerat. Cele mai multe reacții adverse sunt ușoare și, în general, dispar la continuarea tratamentului, sau dacă este necesar, la reducerea dozei.

Unele dintre reacțiile adverse menționate mai jos nu au fost raportate în mod specific cu doxepin. Cu toate acestea, din cauza similitudinilor farmacologice strânse între antidepresivele triciclice, reacțiile trebuie luate în considerare atunci când se prescrie doxepin.

Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la doxepin sunt somnolență, xerostomie și constipație. Pentru mai multe detalii vezi mai jos, tulburări ale sistemului nervos și efecte anticolinergice.

Tulburări hematologice și limfatice

Cazuri rare de eozinofilie și depresia măduvei hematogene manifestată prin agranulocitoză, leucopenie, trombocitopenie și purpură. Anemie hemolitică.

Tulburări ale sistemului imunitar

Reacțiile alergice la antidepresive triciclice sunt mai puțin frecvente. Acestea includ erupții cutanate, edem facial, fotosensibilitate, prurit, urticarie.

Tulburări endocrine

Rapoarte ocazionale de creștere sau scădere a libidoului, edem testicular, creșterea sau scăderea nivelului glicemiei. Rareori sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic, ginecomastie, mărirea sânilor și galactoree la femei.

Tulburări psihice

În timpul sau la scurt timp după încetarea tratamentului cu doxepin s-au raportat cazuri de ideeație suicidală și comportamente de tip suicidal (vezi pct. 4.4).

Manifestări psihotice, inclusiv manie și iluzii paranoice pot fi exacerbate în timpul tratamentului cu antidepresive triciclice.

Tulburări ale sistemului nervos

Somnolența este cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta are tendința să dispară dacă terapia este continuată. Au fost de asemenea observate insomnie sau coșmaruri.

Alte reacții adverse raportate mai puțin frecvent: confuzie, dezorientare, agitație, paretezii, tremor (care este de obicei ușor).

La doze mari, la persoanele sensibile (în special la vârstnici) pot să apară și alte tulburări extrapiramidale precum diskinezia tardivă.

Rare: halucinații, ataxie (în general în cazul în care s-au administrat mai multe medicamente SNC), convulsii. Convulsiile sunt puțin probabile cu excepția cazului în care există predispoziție la convulsii datorită unor leziuni ale creierului sau abuzului de alcool și de medicamente.

Efecte anticolinergice

Efecte anticolinergice sunt relativ frecvente și pot apare încă de la prima doză de antidepressiv triciclic. Xerostomia și constipația sunt cele mai frecvente efecte anticolinergice. Vederea încețoșată și transpirația apar ocazional. Retenția urinară este rară cu excepția pacienților care au hiperplazie benignă a prostatei. Toleranța crește odată cu continuarea tratamentului. Dacă aceste reacții adverse nu diminuează odată cu continuarea tratamentului sau dacă se accentuează poate fi necesară reducerea dozelor.

Tulburări cardiovasculare

Tulburări cardiovasculare inclusiv hipotensiune arterială ortostatică și tahicardie au fost raportate ocazional și foarte rar modificări ECG (lărgirea complexului QRS sau a intervalului PR) (vezi pct. 4.4).

Tulburări gastrointestinale

Grețură, vărsături, indigestie, disgeuzie, diaree, anorexie și stomatită aftoasă (vezi efecte anticolinergice).

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Studiile epidemiologice efectuate în principal la pacienți cu vârsta de 50 ani și mai în vârstă, arată un risc crescut de fracturi osoase la pacienții tratați cu inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei (ISRS) și antidepressivele triciclice (ATC). Mecanismul de producere a acestora nu este cunoscut.

Altele

Amețeli, creșteri în greutate, frisoane, fatigabilitate, slăbiciune, bufeuri, alopecie, cefalee, exacerbarea astmului sau hiperpirexie (în cazul asocierii cu clorpromazină) au fost observate ocazional. Rareori au fost raportate icter și tinitus.

Sevraj

Manifestările de sevraj pot să apară la oprirea bruscă a administrării antidepressivelor triciclice și includ insomnie, iritabilitate, transpirație exacerbată.

Sindromul de sevraj poate apare și la nou născuții ale căror mame au primit antidepressive triciclice în cel de-al treilea trimestru de sarcină, inclusiv detresă respiratorie, convulsii și hiperreflexivitate.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Semne și simptome:

Simptome ușoare cum sunt somnolență, stupoare, vedere încețoșată, xerostomie.

Grave: deprimare respiratorie, hipotensiune arterială, comă, convulsii, aritmie cardiacă, tahicardie și retenție urinară (atonie vezicală), scăderea motilității gastrointestinale (ileus paralytic), hipo- sau hipertermie, hipertensiune arterială, midriază, reflexe hiperactive.

Au fost raportate cazuri de deces cu supradozaj de doxepin. Cazurile raportate au implicat doxepin în monoterapie și în asociere cu alte medicamente și/sau alcool.

Tratament:

Supradozaj ușor: observare și terapie de susținere și ceea ce este, de obicei, necesar.

Supradozaj grav: managementul medical în supradozaj sever de doxepin constă în terapie agresivă de susținere.

Dacă pacientul este conștient trebuie efectuat lavaj gastric cu precauțiile necesare pentru a preveni aspirația pulmonară chiar dacă doxepin se absoarbe rapid. A fost recomandată utilizarea de cărbune activat, ca și lavaj gastric continuu cu soluție salină timp de 24 de ore sau mai mult. Trebuie menținută adecvată permeabilitatea căilor respiratorii la pacienții în comă și trebuie utilizată ventilația asistată, dacă este necesar. Monitorizarea ECG poate fi necesară pentru mai multe zile, deoarece a fost raportată recidiva după recuperare aparentă.

Aritmiile trebuie tratate cu un antiaritmie corespunzător. A fost raportat faptul că multe dintre simptomele cardiovasculare și CNS în intoxicațiile cu antidepressiv triciclic la adulți pot fi tratate prin administrarea intravenoasă lentă de 1 mg la 3 mg de salicilat de fizostigmină.

Deoarece fizostigmina este rapid metabolizată, doza trebuie repetată la nevoie.

Convulsiile pot răspunde la tratament standard anti-convulsivant. Cu toate acestea, barbituricele pot potența orice depresie respiratorie. Dializa și diureza forțată, în general, nu au rezultate în gestionarea supradozajului datorită legării de proteine a doxepinului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: psihoanaleptice; antidepressiv; inhibitori neselectivi ai recaptării monoaminelor.

Cod ATC: N06A A12.

Mecanismul de acțiune al doxepinei nu este complet elucidat. Acesta nu este un stimulant al sistemului nervos central, nici un inhibitor al monoaminoxidazei. Conform ipotezei actuale, efectele clinice se datorează, cel puțin în parte, influențării activității adrenergice la nivelul sinapselor, diminuând recaptarea presinaptică a noradrenalinei la nivelul nervilor periferici, a cărei transmisie sinaptică este facilitată.

În studiile la animale au fost demonstrate efecte anticolinergice, antiserotonergice și antihistaminergice pe mușchiul neted. La doze clinice mai mari decât de obicei, răspunsul la adrenalină a fost potențat la animale. Acest efect nu a fost demonstrat la om.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Doxepin este bine absorbit din tractul gastrointestinal. Aproximativ 55% - 87% din doxepin administrat oral este metabolizat în ficat la primul pasaj hepatic formând metabolitul activ primar desmetildoxepin.

La voluntarii sănătoși, o doză orală unică de 75 mg a determinat concentrații plasmatice maxime de doxepin variind de la 8,8-45,8 ng/ml (media 26,1 ng/ml). Nivelurile maxime au fost atinse între 2 și 4 ore (medie 2,9 ore) de la administrare. Nivelurile maxime pentru desmetildoxepin metabolit primar au variat de la 4,8-14,5 ng/ml (media 9,7 ng/ml) și s-au obținut între 2 și 10 ore după administrare.

Volumul mediu aparent de distribuție pentru doxepin este de aproximativ 20 l/kg. Legarea de proteine pentru doxepin este de aproximativ 76%. La voluntarii sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică de doxepin a variat de la 8 la 24 de ore (în medie 17 ore).

Timpul de înjumătățire plasmatică a desmetildoxepin a variat de la 33 la 80 ore (în medie 51 ore). Valoarea medie a clearance-ului plasmatic pentru doxepin este de aproximativ 0,84 l/kg/h. Căile de metabolizare a doxepin includ demetilare, N-oxidare, hidroxilare și formarea glucuronid. Doxepin se excretă în special în urină, în principal sub formă de metaboliți, fie liberi sau sub formă conjugată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Amidon de porumb,
Lactoză monohidrat,
Povidonă K30
Talc,
Stearat de magneziu;

Strat de drajefiere:

Sucroză (zahăr),
Carbonat de calciu,
Talc,
Gumă arabică atomizată,
Dioxid de titan (E 171),
Macrogol 6000,
Ceară carnauba.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 drajeuri.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TERAPIA SA.,
Str. Fabricii nr. 124, Cluj – Napoca, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12152/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reautorizare - Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2019