

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

SINEQUAN[®] 10 mg trde kapsule
SINEQUAN[®] 25 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

SINEQUAN 10 mg trde kapsule:

Ena kapsula vsebuje 10 mg doksepina v obliki 11,3 mg doksepinijevega klorida.

Ena trda kapsula vsebuje 112,1049 mg laktoze, 0,0066 mg barvila E151 (črno PN), 0,0424 mg barvila E110 (sončno rumeno FCF), 0,1295 mg barvila E122 (azorubin), 0,0471 mg konzervansa E216 (propilparahidroksibenzoat) in 0,1119 mg konzervansa E218 (metilparahidroksibenzoat).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

SINEQUAN 25 mg trde kapsule:

Ena kapsula vsebuje 25 mg doksepina v obliki 28,25 mg doksepinijevega klorida.

Ena trda kapsula vsebuje 115,905 mg laktoze, 0,0004 mg barvila E151 (črno PN), 0,0428 mg barvila E110 (sončno rumeno FCF), 0,1337 mg barvila E122 (azorubin), 0,0471 mg konzervansa E216 (propilparahidroksibenzoat) in 0,1119 mg konzervansa E218 (metilparahidroksibenzoat).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula.

SINEQUAN 10 mg trde kapsule:

Trda želatinska kapsula sestavljena iz rdeče kapice in modrega telesa, napolnjena z belim granulatom.

SINEQUAN 25 mg trde kapsule:

Trda želatinska kapsula sestavljena iz rdeče kapice in rožnatega telesa, napolnjena z belim granulatom.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- depresivne motnje (unipolarne, bipolarne)
- anksiozne in depresivne motnje
- depresije in/ali anksioznosti zaradi sindroma odvisnosti od alkohola
- depresije in/ali anksioznosti pri bolnikih z organskimi boleznimi
- depresije ali anksioznosti pri bolnikih s psihozo

Simptomi, ki so še posebej dovzetni za zdravljenje z zdravilom SINEQUAN so: anksioznost, napetost, depresivno razpoloženje, somatski simptomi in žalost, motnje spanja, občutek krivde, pomanjkanje energije, strah in zaskrbljenost.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek za večino ljudi z blago do zmerno hudo boleznijo je 75 mg dnevno. Odmerek se lahko pozneje glede na bolnikov odziv v ustreznih intervalih bodisi zvečuje bodisi zmanjšuje. Običajni optimalni dnevni odmerek je med 75 in 150 mg.

Bolnikom s hujšo obliko bolezni je treba odmerek postopno povečevati do največ 300 mg dnevno. Z odmerkom, ki je še večji, le redko dosežemo dodaten terapevtski učinek.

Bolnikom z zelo blagimi simptomi ali čustvenimi simptomi, ki spremljajo organsko bolezen, utegnejo zadoščati že manjši odmerki. Nekaterim zadoščajo odmerki od 25 do 50 mg na dan.

Dnevni odmerek zdravila SINEQUAN lahko dobijo bolniki razdeljen na več odmerkov ali naenkrat. Kadar ga dobijo naenkrat, je največji priporočeni dnevni odmerek 150 mg. Bolniki ga lahko vzamejo pred spanjem. Tako so podnevi manj zaspani, bolniki z anksioznostjo in depresijo, ki imajo motnje spanja, pa zato bolje spijo.

Anksiolitični učinek se pojavi pred antidepresivnim. Optimalni antidepresivni učinek se pojavi šele po dveh do treh tednih zdravljenja.

Anksiozni bolniki, ki imajo simptome psihoze, potrebujejo večje odmerke zdravila kot bolniki z nevrotičnimi motnjami.

Dolgotrajno zdavljenje

Dolgotrajno jemanje vzdrževalnih odmerkov doksepina je varno in učinkovito.

Zdravljenje kronične depresije z doksepinom je trajalo do 15 let. Njegova učinkovitost se pri tem ni spremenila, toksičnost pa je bila majhna.

Odmerjanje pri otrocih

Uporaba zdravila pri otrocih mlajših od 12 let je kontraindicirana.

Odmerjanje pri bolnikih starejših od 65 let

Odmerjanje je individualno in odvisno od bolnikovega stanja. Začetni odmerek je od 25 do 50 mg, nato ga pa postopno prilagajamo.

Odmerjanje pri bolnikih z ledvično okvaro

S sečem se v nespremenjeni obliki izloči le majhen del doksepina, zato prilagajanje odmerka ni potrebno.

Odmerjanje med dializo

Bolnikom na hemodializi ali peritonealni dializi odmerka zdravila ni treba prilagajati.

Odmerjanje pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter

Glede na delovanje drugih tricikličnih antidepresivov bi doksepin pri ljudeh z jetrno boleznijo utegnil povzročiti pogostejši pojav neželenih reakcij. Odmerek zdravila jim je treba postopno zmanjševati.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba zdravila SINEQUAN je kontraindicirana pri bolnikih, ki so zanj preobčutljivi ali pa so preobčutljivi na katerokoli drugo sestavino zdravila.

Uporaba zdravila SINEQUAN je kontraindicirana tudi pri akutnem miokardnem infarktu, atrioventrikularnem bloku, porfiriji, akutni zastrupitvi z alkoholom, uspavali in drugimi zaviralci osrednjega živčevja, pri bolnikih z glavkomom z ozkim zakotjem, pri tistih, ki jim zastaja seč in pri otrocih mlajših od 12 let.

Zdravljenje z zdravilom SINEQUAN je kontraindicirano pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki podaljšujejo interval QT (npr. bepridil, cisaprid, grepafloksacin, halofantrin), razen v primeru, ko je zagotovljeno spremljanje delovanja srca.

Uporaba zdravila SINEQUAN je kontraindicirana pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce MAO; izjema so tisti, ki jih skrbno klinično opazujejo.

Uporaba zdravila SINEQUAN je kontraindicirana med nosečnostjo in med dojenjem.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

Bolnikom, ki jemljejo zdravilo SINEQUAN enkrat dnevno, imajo pa še druge bolezni ali se zdravijo tudi z drugimi zdravili, je treba njihov odmerek skrbno določiti. To je še posebej pomembno za bolnike, ki jemljejo druga antiholinergična zdravila.

Zdravljenje z zdravilom SINEQUAN je treba ustaviti najmanj sedem dni pred opravljanjem alergoloških testov na koži.

Previdnostni ukrepi

Med hkratnim zdravljenjem s tricikličnimi antidepresivi in zdravili, ki zavirajo citokrom P-450 2D6, je lahko potrební odmerek enih ali drugih manjši od običajnega. Kadar bolnik preneha prejemati eno od zdravil, ki zavirajo citokrom P-450 2D6, je včasih treba odmerek tricikličnega antidepresiva povečati. Med sočasnim zdravljenjem s tricikličnimi antidepresivi in zdravili, ki zavirajo citokrom P-450 2D6, je zaželeno meriti plazemske vrednosti tricikličnih antidepresivov.

Bolniki, ki jemljejo doksepin, lahko postanejo zaspani. Na to je treba opozoriti tiste, ki vozijo motorna vozila ali delajo z nevarnimi stroji. Opozoriti jih je treba tudi na povečan učinek alkohola.

Previdnost pri uporabi zdravila SINEQUAN je potrebna pri bolnikih z težjimi oblikami kardiovaskularnih obolenj, pri bolnikih z epilepsijo in pri bolnikih z ledvičnimi in/ali jetrnimi obolenji.

Bolnikom, pri katerih so se simptomi psihoze okrepili ali pa so se spremenili v simptome manije, je treba odmerek zmanjšati ali dodati močnejše pomirjevalo.

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje obstaja vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno nadzirati vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča.

Z večjim tveganjem za pojav s samomorom povezanih dogodkov so lahko povezana tudi druga stanja v psihiatriji, pri katerih se predpisuje doksepin. Poleg tega pa se lahko ta stanja pojavljajo sočasno s hudo depresivno motnjo. Med zdravljenjem bolnikov z drugimi psihiatričnimi motnjami je torej treba izvajati enake previdnostne ukrepe kot med zdravljenjem bolnikov s hudo depresivno motnjo.

Znano je, da pri bolnikih s samomorom povezanimi dogodki v anamnezi, ali bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti pred uvedbo zdravljenja, obstaja večje tveganje za pojav samomorilnih misli ali poskusov samomora in jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba.

Med zdravljenjem, še posebej po uvedbi zdravljenja in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno nadzirati. Še posebej skrbno je treba nadzirati bolnike z velikim tveganjem. Bolnike (in skrbnike bolnikov) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršnokoli klinično poslabšanje, pojav samomorilnega vedenja, misli na samomor in pojav neobičajnih vedenjskih sprememb, ter da se morajo v primeru, da takšni simptomi ne minejo, nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Zdravilo SINEQUAN vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo SINEQUAN vsebuje tudi pomožne snovi barvilo E110 (sončno rumeno FCF), barvilo E122 (azorubin), barvilo E151 (črno PN), konzervans E216 (propilparahidroksibenzoat) in konzervans E218 (metilparahidroksibenzoat). Lahko povzročijo alergijske reakcije (lahko zapoznele).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki se presnavljajo s pomočjo P450 2D6

Biokemična aktivnost citokromalnega izoencima P-450 2D6 (debrizokvin hidroksilaza) je pri določeni subpopulaciji belcev manjša (približno sedem do deset odstotkov belcev je takoimenovanih slabih metabolizatorjev). Zanesljive ocene o prevalenci manjše aktivnosti izoencima P-450 2D6 pri azijskih, afriških in drugih narodih niso na voljo. Pri slabih metabolizatorjih je plazemska koncentracija tricikličnih antidepresivov pri običajnem odmerku lahko večja od pričakovane. Zvečanje plazemske koncentracije je lahko majhno ali precej veliko (osemkratno povečanje površine pod krivuljo plazemskih koncentracij (AUC) tricikličnih antidepresivov), odvisno od deleža zdravila, ki se presnavlja s pomočjo P-450 2D6.

Nekatera zdravila zavirajo aktivnost tega encima in zmanjšajo normalni metabolizem zdravil. Povprečna koncentracija tricikličnih antidepresivov lahko med sočasnim zdravljenjem z inhibitorji citokromalnih encimov nenadoma postane toksična. Med zdravil, ki zavirajo citokrom P-450 2D6, je tudi nekaj takih, ki jih ta encim ne metabolizira (kvinidin, cimetidin), in veliko takih, ki so substrat za P-450 2D6 (številni drugi antidepresivi, fenotiazini, antiaritmiki tipa 1C propafenon in flekainid). Čeprav vsi selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), npr. fluoksetin, sertralin in paroksetin, zavirajo P-450 2D6, je obseg njihove inhibicije različen. V kolikšni meri se bodo pojavile interakcije med SSRI in tricikličnimi antidepresivi, je odvisno od inhibicijske stopnje in farmakokinetičnih lastnosti SSRI. Kljub temu je treba biti pri predpisovanju hkratnega jemanja tricikličnih antidepresivov in katerega koli SSRI ter pri prehodu za zdravljenja z zdravili ene skupine na zdravila druge skupine previden. Opozoriti je treba, da se lahko zdravljenje s tricikličnimi antidepresivi začne šele najmanj pet tednov po koncu zdravljenja s fluoksetinom (razpolovna doba nespremenjene učinkovine in aktivnega presnovka je namreč dolga). Med sočasnim zdravljenjem z ritonaviro in amprenavirom in doksepinom se lahko zveča doksepinova AUC. Ritonavir se veže na več izoencimov citokroma P-450 (tudi CYP3A, CYP2D6 in CYP2C) in jih inhibira. Med možnimi farmakokinetičnimi spremembami doksepina je treba biti pozoren na morebitno povečanje njegove plazemske koncentracije in pojav toksičnosti. Med sočasnim zdravljenjem s propoksifenom in doksepinom so opazili podvojitev stabilne plazemske koncentracije doksepina in desmetildoksepina ter poslabšanje spoznavnih sposobnosti. Ta interakcija je zelo verjetno povezana s propoksifenovim zaviranjem jetrnih mikrosomalnih encimov. V takem primeru je klinično primerna uporaba drugih analgetikov, npr. acetaminofena in kodeina.

Zaviralci MAO

Posledice sočasne uporabe tricikličnih antidepresivov in zaviralcev MAO so hiperpireksija, konvulzije in smrt. Med njihovo hkratno uporabo so se pojavili tudi simptomi t.i. serotoninškega sindroma. To je redko, vendar smrtno nevarno stanje serotoninške hiperstimulacije, za katero so značilni hipertenzija, hipertermija, mioklonus in psihične spremembe. Kadar se sočasnemu zdravljenju s tricikličnimi antidepresivi in zaviralci MAO ni možno izogniti, odmerki zdravil ne smejo biti veliki, triciklične antidepresive je treba jemati peroralno, se izogibati uporabi imipramina, klomipramina, dezipramina in tranilcipromina ter bolnika skrbno nadzorovati.

Cimetidin

Cimetidin povzroča klinično pomembne spremembe stabilne plazemske koncentracije različnih tricikličnih antidepresivov. Po začetku zdravljenja s cimetidinom so se pojavili antiholinergični simptomi (npr. zelo suha usta, zastajanje seča in zamegljen vid), ki so bili povezani z povišanjem plazemske ravni tricikličnih antidepresivov. Njihove koncentracije so bile večje od pričakovanih tudi pri bolnikih, ki so jemali cimetidin, nato pa so jih začeli zdraviti tudi s tricikličnimi antidepresivi. Pri bolnikih, katerih sočasno zdravljenje s tricikličnimi antidepresivi in cimetidinom je bilo dobro nadzorovano, se je po prenehanju uporabe cimetidina stabilna plazemska raven tricikličnih antidepresivov znižala in zmanjšal njihov terapevtski učinek. Prvih nekaj dni po začetku zdravljenja s cimetidinom ali po njegovem koncu je treba preverjati plazemske vrednosti tricikličnih antidepresivov. Primerna zamenjava je blokator H_2 , npr. ranitidin ali famotidin, ki ne poslabša presnove tricikličnih učinkovin.

Tolazamid

Pri enem bolniku s sladkorno boleznijo tipa II, ki je jemal tolazamid (1 g na dan), se je 11 dni po začetku jemanja doksepina (75 mg na dan) pojavila huda hipoglikemija.

Peroralni antikoagulant

Triciklični antidepresivi lahko podaljšajo razpolovno dobo in zvečajo biološko uporabnost peroralnih antikoagulantov. Bolnikom, ki jih jemljejo, je težko določiti pravo odmerjanje, ki bo zagotovilo zaželeno antikoagulacijo, zato jim je treba odmerek antikoagulantov pogosto prilagajati. Pri bolnikih, ki so začeli poleg peroralnih antikoagulacijskih sredstev jemati triciklične antidepresive, ali po koncu zdravljenja z njimi, je treba skrbno spremljati in periodično ocenjevati protrombinski čas ali mednarodno normalizirano razmerje (INR) ter po potrebi dodajati ali odvzemati antidepresiv.

Učinkovine, podobne amfetaminu

Sočasni uporabi tricikličnih antidepresivov in učinkovin, podobnih amfetaminu, se je nasplošno treba izogibati. Kadar pa to ni možno, je treba bolnika skrbno opazovati in preverjati morebiten pojav hipertenzije in motenj srčnega ritma. Odmerek zdravil je treba po potrebi prilagoditi ali ga prenehati dajati.

Zdravila, ki podaljšujejo interval QT

Med zdravljenjem s tricikličnimi antidepresivi in bepridilom, cisapridom, grepaflokacinom in halofantrinom se lahko pretirano podaljša interval QT, ki ga povzročajo ta zdravila, ter zveča nevarnost pojava motenj srčnega ritma. Naštetih zdravil se sme sočasno in zelo previdno uporabljati samo, kadar je zagotovljeno ustrezno spremljanje delovanja srca, tako kot npr. pri hospitaliziranih bolnikih.

Arbutamin

Arbutamin se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki jemljejo triciklične antidepresive, kajti izvidi obremenitvenega testa srca z arbutaminom niso nujno zanesljivi.

Antihipertenzivi

Triciklični antidepresivi lahko zmanjšajo antihipertenzivno učinkovitost klonidina. Zavirajo privzem gvanetidina in morda gvanadrela v adrenergični nevron. Posledica tega je zaviranje antihipertenzivnega delovanja. Meriti je treba krvni pritisk in po potrebi odmerek gvanadrela povečati ali dati bolniku antihipertenzivno zdravilo drugega razreda, npr. zaviralec angiotenzinske konvertaze. Dnevni odmerek do 150 mg zdravila SINEQUAN hkrati z gvanedinom ali podobno učinkovino ne vpliva na antihipertenzivni učinek, dnevni odmerek, ki je večji od 150 mg pa zavira antihipertenzivno delovanje omenjenih učinkovin.

Bolnike, ki dobivajo poleg doksepina tudi *verapamil*, je treba zaradi možnosti zastrupitve z doksepinom (suha usta, sedacija, zastajanje seča) skrbno opazovati. Odmerek doksepina je treba po potrebi zmanjšati.

Antikonvulzivna zdravila in tramadol

Triciklični antidepresivi lahko pri bolnikih z epilepsijo, ki jemljejo antikonvulzivna zdravila (npr. barbiturate, karbamazepin, fenitoin) ali pri osebah, ki jemljejo tramadol, znižajo prag za pojav epileptičnih napadov. Med sočasnim zdravljenjem s tricikličnimi antidepresivi se lahko poveča presnova teh zdravil. Med hkratnim zdravljenjem ali po odtegnitvi ene od učinkovin je treba spremljati plazemske vrednosti obeh zdravil in po potrebi prilagoditi njuna odmerka. Temu kombiniranemu zdravljenju se je priporočeno izogibati, še posebej pri bolnikih, ki so bolj nagnjeni k epileptičnim napadom.

Nefopam zavira privzem noradrenalina in serotonina v nevrone ter zvečuje nevarnost pojava epileptičnih napadov, zlasti pri bolnikih s konvulzijami v anamnezi. Triciklični antidepresivi tudi znižujejo prag za pojav teh napadov. Zradi tega izdelovalec nefopama priporoča previdnost pri sočasnem zdravljenju s tricikličnimi antidepresivi.

Med hkratnim dajanjem tricikličnih antidepresivov in ioheksola (intratekalno) se lahko zniža prag za epileptične napade. Triciklične antidepresive je treba prenehati dajati najmanj 48 ur pred mielografijo in jih spet začeti jemati 24 ur po preiskavi. Profilaktična uporaba antikonvulzivnih zdravil je možna ob nujni mielografiji.

Estrogeni

V posameznih primerih lahko estrogeni zvečajo ali zmanjšajo farmakološko učinkovitost tricikličnih antidepresivov; antidepresivni učinek paradoksalno izgine, hkrati pa se pojavi triciklična toksičnost. Estrogeni lahko zavirajo oksidacijo tricikličnih antidepresivov, in sicer tako, da vplivajo na jetrne mikrosomalne encime. Veliko tricikličnih antidepresivov se presnovi z oksidacijo in konjugacijo. Posledica zaviranja njihove oksidacije sta kopičenje in zastrupitev (zaradi zmanjšanja očistka). Estrogeni bi utegnili delovati tudi antidepresivno na osrednje živčevje.

Alfa adrenergična zdravila

V kliničnih raziskavah so ugotovili, da se je učinkovitost alfa adrenergičnih zdravil, ki so jih prostovoljcem, ki so jemali triciklične antidepresive, infundirali intravensko, zvečala dva- do osemkrat. Po lokalni uporabi (npr. zobni anesteziji) adrenalina v koncentraciji 1:100000 ali manj, se je verjetnost klinično pomembnih hemodinamičnih sprememb zmanjšala. Vazokonstrikcija in drugi alfa adrenergični učinki simpatomimetičnih zdravil se zaradi tricikličnih antidepresivov precej povečajo. Sočasni uporabi teh zdravil se je zato treba izogibati. Kadar pa to ni možno, je treba bolnika skrbno opazovati in zmanjšati odmerke simpatikomimetičnih zdravil. Bolnika je treba opozoriti, da mora zdravniku ali zobozdravniku pred kirurškim posegom ali podobnim postopkom povedati, da jemlje triciklične antidepresive.

Ščitnični hormoni

Sočasna uporaba doksepina in ščitničnih hormonov lahko zahteva zmanjšanje odmerka ščitničnih hormonov.

Sublingvalni nitrati

Doksepin lahko povzroči zmanjšanje učinka sublingvalnih nitratov, ker povzroča suha usta.

Medsebojna učinkovanja s hrano

Alkohol: Etanol lahko pri bolnikih, ki jemljejo antidepresive, spremeni njihovo vedenje, zlasti pa poslabša njihove psihomotorične sposobnosti.

Posebej se je treba zavedati, da se lahko zaradi pitja alkoholnih pijač zveča nevarnost namerenega ali nenamerenega predoziranja z zdravilom SINEQUAN. To je še posebej pomembno pri bolnikih, ki čezmerno pijejo alkoholne pijače.

Bolnika je treba spodbujati, da vsaj prvih nekaj tednov zdravljenja s tricikličnimi antidepresivi zaradi prilagoditve na izraziti antidepresivni učinek na osrednje živčevje ne bo užival alkoholnih pijač.

4.6 Nosečnost in dojenje

Uporaba zdravila SINEQUAN med nosečnostjo in med dojenjem je kontraindicirana.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo SINEQUAN lahko pomembno zmanjša psihofizične sposobnosti, zlasti v začetku zdravljenja ali ob sočasnem uživanju alkohola ali drugih zdravil in substanc, ki zaviralno delujejo na osrednje živčevje. Pri upravljanju motornih vozil ali nevarnih strojev ter pri opravljanju nevarnih aktivnosti (delo na višini) je potrebna previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem z doksepinom so v nadaljevanju razvrščeni po organskih sistemih. Ocena njihove pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni možna.

Nekateri neželeni učinki, naštet v nadaljevanju, se med zdravljenjem z zdravilom niso pojavili. Zaradi velike farmakološke podobnosti z drugimi tricikličnimi antidepresivi pa jih je tudi med zdravljenjem doksepinom treba upoštevati.

Srčne bolezni

tahikardija, podaljšanje intervala PR in podaljšanje kompleksa QRS.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

eozinofilija, agranulocitoza, levkopenija, trombocitopenija, anemija, nevtrofilija.

Bolezni živčevja

vrtočlavica, glavobol, motnje okusa, parestezije, ataksija, ekstrapiramidni znaki, krči, tardivna diskinezija, tremor, mioklonusi.

Očesne bolezni

zamegljen vid.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirintov

zvonjenje v ušesih.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

poslabšanje astme.

Bolezni prebavil

suha usta, afte v ustih, neješčnost, povečan apetit, dispepsija, navzeja, bruhanje, driska, zaprtje, ileus.

Bolezni sečil

zastajanje seča.

Bolezni kože in podkožja

rdečica, zlatenica, purpura, kožni izpuščaji, fotosenzitivnost, srbečica, znojenje, izpadanje las.

Žilne bolezni

hipotenzija, ortostatska hipotenzija, hipertenzija.

Bolezni endokrinega sistema

zvečana ali zmanjšana vrednost sladkorja v krvi, sindrom nepravilnega izločanja antidiuretičnega hormona (hiponatriemija, ki je posledica takega izločanja).

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

otekline, povečanje telesne mase, mrzlica, utrujenost, slabotnost, hiperpireksija.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

povišane vrednosti jetrnih testov.

Motnje reprodukcije in dojk

povečan ali zmanjšan libido, ginekomastija pri moških, zvečanje prsi in galaktoreja pri ženskah, otekline testisov.

Psihiatrične motnje

zaspanost, zmedenost, dezorientiranost, agresivnost, blodnje.

Med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja z doksepinom so bili opaženi primeri razmišljanja o samomoru in samomorilno obnašanje (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Bolniki, ki zaužijejo prevelik odmerek zdravil te skupine, lahko umrejo. Tisti, ki namerno zaužijejo prevelik odmerek tricikličnih antidepresivov, to ponavadi storijo večkrat (in poleg tega pijejo alkoholne pijače). Zdravljenje je kompleksno in se spreminja, zato je priporočeno, da zdravnik vzpostavi stik s centrom za zastrupitve, kjer bo dobil najnovejše informacije. Znaki in simptomi zastrupitve se pojavijo hitro po zaužitju prevelikega odmerka tricikličnih antidepresivov, zato je treba zastrupljenca čimprej prepeljati v bolnišnico in ga opazovati.

Znaki in simptomi

Klinični znaki in simptomi predoziranja so: motnje srčnega ritma, huda hipotenzija, konvulzije in depresija osrednjega živčevja, tudi koma. Klinično pomembni pokazatelji zastrupitve s tricikličnimi antidepresivi so elektrokardiografske spremembe, zlasti v osi in širini QRS.

Drugi znaki predoziranja so: zmedenost, motnje zbranosti, prehodne vidne halucinacije, razširjene zenice, vznemirjenost, pojačani refleksi, stupor, zaspanost, mišična okorelost, bruhanje, hipotermija, hiperpireksija in drugi simptomi, našteti med neželenimi učinki.

Splošna priporočila

Bolnika je treba priključiti na EKG in takoj začeti spremljati delovanje srca. Zagotoviti je treba prehodnost dihalnih poti, vzpostaviti intravenske poti in čiščenje želodca (z izpiranjem in uporabo aktivnega oglja). Če zastrupljeni ni pri zavesti, je treba najprej zagotoviti prehodnost dihalnih poti in šele nato začeti izpiranje želodca. Pri zastrupljenem ne smemo izzivati bruhanja. Najmanj šest ur je treba skrbno spremljati delovanje srca in osrednjega živčevja, dihanje, hipotenzijo, srčno disritmijo in/ali prevodne motnje ter konvulzije. Če se v tem času pojavijo znaki zastrupitve, je priporočeno bolnika še naprej opazovati. Znani so primeri, ko so bolniki umrli zaradi motenj srčnega ritma šele pozneje; ugotovili so, da se je to zgodilo zaradi hude zastrupitve in neustrezne gastrointestinalne dekontaminacije. Bolnikov ni možno zdraviti na podlagi plazemskih vrednosti zdravila.

Najboljši pokazatelj, kako huda je zastrupitev, je maksimalni QRS, ki traja > 0,10 sekund (posneto z odvodi na okončinah). Vrednosti pH > 7,60 ali pCO₂ < 20 mmHg sta nezaželeni. Za motnjo ritma, katere zdravljenje z natrijevim bikarbonatom/hiperventilacijo ni bilo uspešno, bodo morda učinkoviti lidokain, bretilij ali fenitoin. Uporaba antiaritmikov tipa 1A in 1C (npr. kinidina, disopiramida in prokainamida) je na splošno kontraindicirana.

Pri bolnikih z depresijo osrednjega živčevja je zaradi možnosti nenadnega poslabšanja priporočena zgodnja intubacija. Konvulzije se nadzorujejo z benzodiazepini, če pa so ti neučinkoviti, z drugimi antikonvulzivi (npr. fenobarbiton, fenitoinom). Uporaba fizostigmina ni priporočena, razen če tako svetujejo v centru za zastrupitve.

V redkih primerih je lahko pri akutni zastrupitvi za odpravljanje akutne refraktarne kardiovaskularne nestabilnosti primerna hemoperfuzija. Kljub temu pa so bile hemodializa, peritonealna dializa, izmenjevalne transfuzije in izzvana diureza pri zastrupitvi s tricikličnimi antidepresivi ponavadi neučinkovite.

Psihiatrični nadzor

Zaužitje prevelikega odmerka zdravila je pogosto namerno, zato lahko bolniki med okrevanjem poskušajo storiti samomor na drugačen način. Zaradi tega je priporočeno, da so še naprej pod psihiatričnim nadzorom.

Oskrba otrok

Načela oskrbe zastrupljenih otrok in odraslih so podobna. Zelo priporočljivo je, da zdravnik za navodila o specifičnem zdravljenju zastrupljenih otrok zaprosi lokalni center za zastrupitve.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antidepresivi (neselektivni zaviralci prevzema monoaminov)

Oznaka ATC: N06AA12

Doksepin spada med dibenzoksepin triciklične spojine.

Mehanizem njegovega delovanja ni popolnoma jasen. Doksepin ne spodbuja delovanja osrednjega živčevja in ni zaviralec monoaminooksidaze. Po veljavni hipotezi deluje (vsaj delno) tako, da vpliva na adrenergično dejavnost v sinapsah in deaktivira noradrenalin ter preprečuje njegov ponoven vstop v nevron. Pri živalih, ki so dobile odmerke, večje od običajnih kliničnih odmerkov, je bil odziv noradrenalina še večji. Tega učinka pri ljudeh niso dokazali.

Doksepin deluje antagonistično na histaminske receptorje H_1 in H_2 . Deluje zmerno antimuskarinsko in izrazito sedativno ter zavira ponoven privzem serotonina. Učinek doksepina na srce je v primerjavi z drugimi tricikličnimi antidepresivi majhen.

Doksepin deluje izrazito sedativno, podobno kot amitriptilin, vendar verjetno manj učinkovito kot imipramin. Še posebej učinkovito je zdravljenje depresije, povezane z anksioznostjo, ali mešanih sindromov anksioznosti in depresije.

Doksepin je zaradi anksiolitičnih lastnosti, antihistaminskega delovanja, sedativnega učinkovanja in majhnega vpliva na srce primeren za zdravljenje depresivnih bolnikov, ki so hkrati tudi anksiozni, tistih, ki imajo peptično razjedo, za nespeče in starejše bolnike. Doksepin praktično ne povzroča euforije. Značilno za doksepin in skupino zdravil, v katero spada, je, da se ne pojavita toleranca ter fizična in psihološka odvisnost, ki je običajno povezana s snovmi, ki povzročajo odvisnost.

Pri bolnikih, ki doksepin jemljejo peroralno za zdravljenje anksioznosti, je prvi učinek pričakovati po petih do šestih dnevih, pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi depresije, pa po dveh do treh tednih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Doksepin se v prebavilih dobro absorbira. Njegova majhna biološka uporabnost (27 ± 10 -odstotna) je posledica učinka prvega prehoda (demetilacije) skozi jetra.

Porazdelitev

Doksepin in demetildoksepin se dobro razporedita po organizmu in obsežno vežeta na plazemske in tkivne beljakovine. Na plazemske beljakovine se veže 80 do 85 odstotkov doksepina. Njegova plazemska koncentracija je največja (T_{max}) 30 minut do eno uro po peroralni uporabi. Porazdelitveni volumen (V_d) znaša od 9 do 33 l. Doksepin prehaja skozi krvnomožgansko pregrado in placento. Izloča se v materino mleko. Razmerje med koncentracijo doksepina in njegovega aktivnega presnovka v mleku in plazmi je 1,46.

Presnova

Doksepin se ob prvem prehodu skozi jetra obsežno demetilira v primarni aktivni presnovek demetildoksepin. Med hidroksilacijo in N-oksidacijo doksepina in demetildoksepina nastanejo naslednji presnovki: doksepin-N-oksid, hidroksidoksepin in hidroksidoksepin glukuronid. Aktivni presnovek, ki je nastal v jetrih, se izloči skozi ledvice.

Izločanje

Doksepin se izloča s sečem, v glavnem v obliki prostih ali konjugiranih presnovkov. Razpolovna doba izločanja nespremenjene učinkovine je 16,8 ur (8 do 25 ur), aktivnega presnovka demetildoksepina pa 51,3 ure.

S hemodializo se izloči samo 7,6 % doksepina in 13,9 % demetildoksepina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri enkratnem odmerku

Poizkusi na živalih so pokazali, da je bila peroralna letalna doza doksepina (LD₅₀) od 148 do 178 mg/kg telesne mase za miši, od 346 do 460 mg/kg telesne mase za podgane in približno 200 mg/kg telesne mase za pse. Toksični znaki pri vseh vrstah vključujejo učinke centralnega živčnega sistema, kot so ataksija, respiratorna depresija, tremor, konvulzije, prostracija in smrt.

Toksičnost pri večkratnih odmerkih

Pri psih, ki so 30 dni prejemali 25 do 50 mg doksepina/kg telesne mase na dan, niso opazili makroskopskih, mikroskopskih, hematoloških ali biokemičnih sprememb. Blaga sedacija in bruhanje sta se pojavili pri odmerkih 25 mg/kg telesne mase/dan, povišana srčna frekvenca, mioza, sedacija in trzaji pa so se pojavili pri odmerkih 50 mg/kg telesne mase/dan.

Pri psih, ki so 1 leto prejemali 50 mg doksepina/kg telesne mase/dan so se pojavili ptoza, sedacija, tremor in bruhanje.

Maščobna metamorfoza jeter pri podganjih samcih in upočasnjena rast pri podganjih samicah, sta se pojavili pri podganah, ki so 18 mesecev prejemale 100 mg doksepina/kg telesne mase/dan.

Vpliv na reproduktivne funkcije

Pri živalih, ki so 8 do 9 mesecev prejemale več kot 25 mg doksepina/kg telesne mase/dan, niso opazili sprememb v velikosti zaroda, številu živorojenih ali laktaciji.

Embriofetalna in perinatalna toksičnost

Pri podganah, ki so peroralno prejemale od 90 do 270 mg doksepina/kg telesne mase (odmerke, ki močno presegajo maksimalne varne odmerke) od devetega do štirinajstega dneva brejosti, so se pojavile smrti, abortusi ali zmanjšanje telesne mase pri samicah in visoka smrtnost zarodkov ob porodu in zmanjšana telesna masa živorojenih zarodkov. Ti učinki se z odmerki od 10 do 30 mg doksepina/kg telesne mase niso pojavili.

Mutagenost

Ni podatkov.

Karcinogenost

Ni podatkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

SINEQUAN 10 mg trde kapsule

Jedro kapsule:

koruzni škrob,

laktoza monohidrat,

natrijev lavrilsulfat,

magnezijev stearat.

Trda želatinska kapsula:

želatina,

barvilo E171 (titanov dioksid),

konzervans E218 (metilparahidroksibenzoat),

konzervans E216 (propilparahidroksibenzoat),

barvilo E122 (azorubin),

barvilo E110 (sončno rumeno FCF),

barvilo E151 (črno PN),

barvilo E131 (patentno modro V).

SINEQUAN 25 mg trde kapsule

Jedro kapsule:

koruzni škrob,
laktoza monohidrat,
natrijev lavrilsulfat,
magnezijev stearat.

Trda želatinska kapsula:

želatina,
barvilo E171 (titanov dioksid),
konzervans E218 (metilparahidroksibenzoat),
konzervans E216 (propilparahidroksibenzoat),
barvilo E122 (azorubin),
barvilo E110 (sončno rumeno FCF),
barvilo E151 (črno PN).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pet (5) let.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo se shranjuje pri temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

SINEQUAN 10 mg trde kapsule

Škatla z rjavo stekleničko (nevtralno steklo, hidrolitični tip III) z aluminijastim pokrovčkom s 30 kapsulami po 10 mg. V škatli je priloženo navodilo za uporabo zdravila.

SINEQUAN 25 mg trde kapsule

Škatla z rjavo stekleničko (nevtralno steklo, hidrolitični tip III) z aluminijastim pokrovčkom s 30 kapsulami po 25 mg. V škatli je priloženo navodilo za uporabo zdravila.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

ALKALOID d.o.o.,

Celovška 40a,

1000 Ljubljana,

R Slovenija

Tel.: 01 - 300 42 90

Fax: 01 - 300 42 91

E- pošta: info@alkaloid.si

v sodelovanju s Pfizer Corporation

8. ŠTEVILKI DOVOLJENJ ZA PROMET

SINEQUAN [®] 10 mg trde kapsule	5363-I-30/08
SINEQUAN [®] 25 mg trde kapsule	5363-I-31/08

9. DATUMA PODALJŠANJA DOVOLJENJ ZA PROMET

SINEQUAN [®] 10 mg trde kapsule	08.01.2008
SINEQUAN [®] 25 mg trde kapsule	08.01.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA	12.06.2009
---	------------