

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sinequan 25 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene doxepina hidrocloreuro equivalente a 25 mg de doxepina base.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas de color escarlata/rosa con la inscripción "FARMASIERRA" en la parte superior y "Sinequan 25 mg" en la parte inferior de la cápsula.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de los episodios de depresión mayor

4.2 Posología y forma de administración

Adultos

La dosis óptima dependerá de la gravedad de la enfermedad y de la respuesta individual del paciente.

Para la mayoría de los pacientes con síntomas moderados se recomienda una dosis inicial de 75 mg/día. La dosis puede ser aumentada o disminuida dependiendo de la respuesta individual. En pacientes con síntomas más leves dosis menores pueden ser suficientes. Algunos de estos pacientes han sido controlados con dosis tan bajas como 25 a 50 mg/día. El intervalo de dosis óptima habitual varía de 75 mg/día a 150 mg/día.

La dosis diaria total de doxepina puede ser administrada de una sola vez o en dosis divididas.

La dosis máxima recomendada en una sola toma diaria es de 150 mg/día.

En pacientes con procesos más graves, se pueden necesitar dosis más altas, hasta un máximo de 300 mg/día en tomas divididas al día.

Una vez obtenida una respuesta terapéutica satisfactoria, es posible que sea necesario reducir la dosis hasta una dosis de mantenimiento. La dosis debe ajustarse a la dosis mínima eficaz.

Como con otros medicamentos antidepresivos, el tiempo de respuesta varía dependiendo de cada paciente en particular. Al cabo de unas semanas, se debe reevaluar si el tratamiento es eficaz. El efecto antidepresivo se empieza a notar al cabo de 2-3 semanas o más. Los pacientes con depresión deben ser tratados durante un periodo de tiempo suficiente para asegurar que no presentan síntomas y evitar recaídas.

Al igual que ocurre con otros psicofármacos, los pacientes pueden experimentar síntomas de retirada tras una interrupción brusca del tratamiento, por lo que su retirada debe ser gradual (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales:

- Pacientes de edad avanzada: En general, el tratamiento se iniciará con una dosis más baja y el aumento de dosis, si es necesario, será progresivo (ver sección 4.4).
- Pacientes con insuficiencia renal: Puede ser necesaria una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4).
- Pacientes con insuficiencia hepática: Puede ser necesaria una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4).
- Otras poblaciones especiales: En pacientes con enfermedad intercurrente o que estén tomando otros medicamentos, especialmente aquellos con acción anticolinérgica, las dosis se deben ajustar cuidadosamente.

Población pediátrica:

La eficacia y seguridad en niños menores **de 18** años no se ha establecido.

Forma de administración

Vía oral. La dosis única puede ser administrada al acostarse y en pacientes que toman la dosis dividida y que cursen con insomnio, se recomienda que la proporción mayor de la dosis se tome antes de acostarse.

Ingiera la cápsula de Sinequan con ayuda de un vaso de agua. Tome este medicamento con el estómago vacío separado de las comidas.

Se debe evitar el uso concomitante con alcohol (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida al principio activo doxepina o a alguno de sus excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Está contraindicado en pacientes con glaucoma de ángulo agudo o con tendencia a la retención urinaria.
- El tratamiento concomitante con IMAO (inhibidores de la monoamino oxidasa) está contraindicado (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Suicidio/Pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

La depresión se asocia a un incremento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (hechos relacionados con el suicidio). El riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Como la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente controlados hasta que se produzca esta mejoría. Según la experiencia clínica general, el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de la recuperación.

Otras alteraciones psiquiátricas para las que se prescribe doxepina pueden también asociarse con mayor riesgo de hechos relacionados con el suicidio. Además, estas patologías pueden ser comórbidas con un trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor, deben realizarse cuando se traten pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Pacientes con historial de hechos relacionados con el suicidio o aquellos que muestran un grado significativo de ideas suicidas previo al inicio del tratamiento se conoce que poseen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deberían ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento. Un meta análisis de ensayos clínicos con antidepresivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos demostró un aumento del riesgo de conductas suicidas con antidepresivos comparados con placebo en pacientes menores de 25 años.

Un seguimiento cercano de los pacientes y en particular en aquellos con alto riesgo, debería acompañar al tratamiento farmacológico, especialmente, al inicio del tratamiento, así como después de un cambio de dosis. Los pacientes (y cuidadores de pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad controlar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, conducta o pensamiento suicida y cambios inusuales en la conducta y buscar asesoramiento médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Trastornos cardiovasculares:

Este medicamento presenta un potencial efecto arritmogénico por lo que debe administrarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardiovascular, trastornos de la conducción, arritmias. Se recomienda realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento especialmente en personas con factores de riesgo cardiovascular.

Convulsiones:

Doxepina puede reducir el umbral convulsivo cerebral, por lo que puede provocar un aumento de las convulsiones. Se recomienda utilizar con precaución en pacientes con epilepsia o con antecedentes de epilepsia. La aparición de convulsiones requiere la interrupción del tratamiento.

Insuficiencia hepática y/o renal: Se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal. En pacientes con hiperplasia benigna de próstata se puede experimentar un aumento en la retención urinaria asociada.

Hipotensión ortostática y reacciones anticolinérgicas:

Los pacientes de edad avanzada deben ser monitoreados estrechamente y la dosis debe ajustarse cuidadosamente. Debido a la mayor susceptibilidad de las personas de edad avanzada a las reacciones adversas de los medicamentos, éstos se ven particularmente afectados por la hipotensión ortostática y las reacciones adversas anticolinérgicas.

Síndrome de abstinencia:

El síndrome de abstinencia, caracterizado por dolores de cabeza, malestar general, náuseas, ansiedad y trastornos del sueño, puede ocurrir al suspender el tratamiento de forma brusca. Se recomienda reducir gradualmente las dosis y vigilar al paciente en particular durante este período.

Somnolencia:

Se debe advertir a los pacientes la posibilidad de somnolencia durante el día.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la MAO:

La administración simultánea con los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) puede causar un síndrome serotoninérgico que incluye una combinación de síntomas, entre los que pueden encontrarse agitación, confusión, temblor, mioclonías e hipertermia, e incluso la muerte.). Por lo tanto, los IMAO deberán interrumpirse al menos dos semanas antes de iniciar un tratamiento con doxepina.

Inhibidores o sustratos de CYP2D6:

La doxepina, al igual que otros antidepresivos tricíclicos (ATC), se metaboliza por citocromo P450 (CYP2D6). Los inhibidores o sustratos de CYP2D6 (p. ej. quinidina, ISRS) pueden aumentar la

concentración plasmática de este medicamento cuando se administran concomitantemente y por consiguiente aumentar las reacciones adversas.

Depresores del SNC:

Se debe tenerse en cuenta la potenciación de este medicamento, doxepina, con medicamentos y otras sustancias depresoras del sistema nervioso central, tales como el alcohol, benzodiazepinas, o anestésicos generales. Este medicamento puede aumentar el efecto cardiovascular de la adrenalina, efedrina, isoprenalina y noradrenalina.

Antihipertensivos por bloqueo adrenérgico: La doxepina, especialmente a dosis altas, puede disminuir el efecto antihipertensivo de agentes como guanetidina y posiblemente clonidina. A dosis de hasta 150 mg por día, se puede administrar doxepina junto con guanetidina y compuestos relacionados sin bloquear el efecto antihipertensivo.

Agentes anticolinérgicos:

Los antidepresivos tricíclicos pueden potenciar el efecto de fármacos con propiedades anticolinérgicas (fenotiazina, agentes antiparkinsonianos, antihistamínicos, atropina,).

Cimetidina: La cimetidina produce fluctuaciones clínicamente significativas en las concentraciones séricas de diversos antidepresivos tricíclicos. Se han asociado síntomas anticolinérgicos como sequedad de boca, retención urinaria y visión borrosa con elevaciones de los niveles séricos de antidepresivos tricíclicos cuando se ha iniciado terapia con cimetidina. Además, niveles de antidepresivos tricíclicos más altos que los esperados han sido observados en pacientes que estaban sometidos a una terapia concurrente con cimetidina.

Tolazamida: Se ha informado de un caso de hipoglucemia grave, 11 días después de la adicción de doxepina (75 mg/día) en un paciente diabético no insulino dependiente mantenido con tolazamida (1 g/día).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de doxepina hidrocloreto en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Doxepina atraviesa la placenta.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Sinequan durante el embarazo.

Lactancia

Los datos indican que la doxepina y su metabolito activo desmetildoxepina se excretan en la leche materna. Se sabe de un caso de apnea y somnolencia ocurrido en un lactante, cuya madre estaba tomando doxepina. Debido al potencial de efectos adversos en lactantes, no se recomienda la lactancia durante la terapia con doxepina.

Fertilidad

Se observó una disminución de la fertilidad en ratas macho a las que se administró doxepina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Doxepina puede producir sedación, mareos. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que si experimentan sedación o mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar máquinas

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de reacciones adversas

La doxepina puede inducir efectos adversos similares a los de otros antidepresivos tricíclicos. Algunos de los efectos adversos mencionados a continuación son por lo general leves y transitorios; suelen aparecer al inicio del tratamiento y tienden a disminuir con el tratamiento continuado o con reducción de dosis.

Entre reacciones adversas son difícilmente distinguibles de los síntomas de la depresión (dolor de cabeza, temblor, concentración, dificultades, sequedad de boca, estreñimiento y disminución de la libido) y generalmente desaparecen a medida que el estado depresivo disminuye.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas están incluidas a continuación usando la clasificación de órganos del sistema MedDRA y se incluyen en orden decreciente de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Clasificación por órganos y sistemas-MedDRA	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Eosinofilia, depresión en la médula ósea, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia y púrpura.		
Trastornos endocrinos				Secreción inapropiada de hormona antidiurética.		
Trastornos del metabolismo la nutrición			Anorexia, pérdida de apetito	Aumento o disminución de los niveles en sangre de glucosa		
Trastornos psiquiátricos		Agitación, Insomnio	Estado confusional, alucinaciones, manía	Desorientación,		Pensamientos y conductas suicidas (ver sección 4.4)
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia	Aturdimiento, síntomas extrapiramidales, temblor, ataxia	Parestesia, entumecimiento, cefalea	Convulsiones, Disquinesia		
Trastornos oculares	Visión borrosa			Midriasis		Glaucoma, glaucoma de ángulo cerrado
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo, tinnitus,			
Trastornos cardíacos		Taquicardia		Arritmias, trastornos en la		

				conducción cardiaca		
Trastornos vasculares		Hipotensión,	Edema facial	Hipertensión, hipotensión ortostática		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Exacerbación del asma		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, sequedad de boca y estreñimiento	Vómitos, diarrea	Estomatitis aftosa	Íleo paralítico		Dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares				Ictericia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sudoración,	Erupciones cutáneas	Alopecia, fotosensibilización		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						Fracturas óseas*
Trastornos renales y urinarios			Retención urinaria			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Cambios en la : líbido, inflamación testicular, ginecomastia, aumento de las mamas y galactorrea en la mujer		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, aumento de peso	Debilidad	Escalofríos		Hiperpirexia

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

*Fracturas óseas

Estudios epidemiológicos, principalmente en pacientes de 50 años de edad o mayores, indican un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con ISRS y ATC. El mecanismo por el que se produce este riesgo es desconocido.

Síndrome de abstinencia

El cese brusco de la medicación después de su administración prolongada puede producir náuseas, dolor de cabeza, malestar, ansiedad y trastornos de sueño. Esto no indica signos de adicción.

Se recomienda reducir gradualmente las dosis y vigilar al paciente en particular durante este período.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

Signos y síntomas

Los síntomas más comunes de la sobredosificación van desde síntomas leves (somnolencia, estupor, visión borrosa, sequedad excesiva de boca) a más graves, que incluyen depresión respiratoria, hipotensión, coma, convulsiones, arritmia cardíaca y taquicardia.

También puede ocurrir: retención urinaria (atonía vesical), motilidad gastrointestinal disminuida (ileo paralítico), hipertermia (o hipotermia), hipertensión, pupilas dilatadas y reflejos hiperactivos.

Tratamiento de la sobredosificación

Mientras que los síntomas leves pueden tratarse mediante una observación incluyendo una monitorización por ECG y terapia de soporte; una intoxicación grave con doxepina debe requerir un tratamiento médico de soporte intenso. Si el paciente está consciente debe hacerse el lavado gástrico. El lavado gástrico debe hacerse con las precauciones necesarias para prevenir la aspiración pulmonar, aunque la doxepina a dosis terapéuticas se absorbe rápidamente. Debe mantenerse una vía aérea en pacientes comatosos y si fuera necesario utilizar la respiración controlada. Las arritmias deberán tratarse con los fármacos antiarrítmicos apropiados. Se ha señalado que muchos de los síntomas cardiovasculares y del sistema nervioso central debidos a una intoxicación por medicamentos tricíclicos en pacientes adultos pueden tratarse mediante la inyección intravenosa lenta de 1 a 3 mg de salicilato de fisostigmina. Las convulsiones pueden responder a la terapéutica habitual; sin embargo, los barbitúricos pueden potenciar cualquier depresión respiratoria. La diálisis y la diuresis forzada no son de gran valor en el tratamiento de la sobredosificación debido a la alta unión tisular y a proteínas de la doxepina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo fármaco-terapéutico: Antidepresivos - Inhibidor no selectivo de la recaptación de monoaminas (antidepresivo tricíclico) Código ATC: N06AA12: doxepina.

Mecanismo de acción:

Su mecanismo de acción no es del todo conocido. La hipótesis actual es que los efectos clínicos son debidos, al menos en parte, a la actividad adrenérgica en las sinapsis por lo que se previene la desactivación de norepinefrina en las terminaciones nerviosas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

La doxepina se absorbe bien desde el tracto gastrointestinal. Aproximadamente el 55-87% de la doxepina administrada oralmente sufre el llamado efecto del primer paso en el hígado, formando el metabolito activo desmetildoxepina.

Distribución:

En voluntarios sanos, una dosis oral única de 75 mg produjo concentraciones plasmáticas máximas de doxepina de 8,8-45,8 ng/ml (media 26,1 ng/ml). Los picos máximos se alcanzaron a las 2 y 4 horas (media 2,9 horas) después de la administración oral. Los niveles máximos para el metabolito primario desmetildoxepina fueron de 4,8-14,5 ng/ml (media 9,7 ng/ml) y se alcanzaron a las 2 y 10

horas después de la administración. El volumen de distribución medio para la doxepina es de aproximadamente 20 l/kg. La unión a proteínas para doxepina es aproximadamente del 76%.

Biotransformación

Las vías del metabolismo de la doxepina son la desmetilación, la N-oxidación, la hidroxilación y la formación de glucurónidos.

Eliminación:

En voluntarios sanos, la vida media de eliminación plasmática de doxepina está comprendida entre 8 y 24 horas (media 17 horas). La vida media de la desmetildoxepina es de 33-80 horas (media 51 horas). El aclaramiento medio para doxepina es de aproximadamente 0,84 l/kg hr. La doxepina como sus metabolitos, se excretan principalmente en la orina, tanto en forma libre como conjugada.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, y potencial carcinogénico.

Se observó una reducción de la tasa de concepción en ratas macho a las que se administró doxepina durante varios meses a una dosis que daría lugar a niveles de exposición similares en humanos tras la administración de la dosis máxima recomendada. Estos efectos pueden estar relacionados con una reducción del comportamiento sexual en las ratas macho.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Almidón de maíz,
Estearato magnésico,
Lauril sulfato sódico
Cápsula de gelatina:
Eritrosina,
Carmín índigo,
Dióxido de titanio,
Gelatina

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

5 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No se requieren condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases de vidrio color topacio con tapón de rosca de aluminio conteniendo 30 y 100 cápsulas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo a la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Farmasierra Laboratorios S.L.
Ctra. Irún km 26,200,
28709, San Sebastián de los Reyes
Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

49.028

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Primera Autorización: 2 de abril de 1970.
Revalidación Quinquenal: enero de 2008.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2023