

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SINEQUAN 25 mg gélules
SINEQUAN 50 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active: doxépine (sous forme de chlorhydrate).

SINEQUAN 25 mg gélules:
Chaque gélule contient du chlorhydrate de doxépine équivalent à 25 mg de doxépine.

SINEQUAN 50 mg gélules:
Chaque gélule contient du chlorhydrate de doxépine équivalent à 50 mg de doxépine.

Excipient :

Chaque gélule de 25 mg contient 129 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Chaque gélule de 50 mg contient 244 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

SINEQUAN est indiqué dans le traitement d'un épisode dépressif majeur.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie du SINEQUAN est individuelle et peut dès lors varier d'un patient à l'autre. Pour la plupart des patients souffrant de dépression de sévérité légère à moyenne, une posologie initiale de 75 mg par jour est recommandée. Cette posologie peut ensuite être augmentée ou diminuée à raison de 25 mg ou 50 mg par jour et à des intervalles de 2 à 3 jours, selon la réponse individuelle. La fourchette posologique habituelle se situe entre 75 mg et 150 mg par jour. Dans les cas graves, la posologie journalière peut être augmentée graduellement jusqu'à 300 mg par jour si nécessaire. Un effet thérapeutique complémentaire peut rarement être attendu d'un dépassement de la posologie de 300 mg/jour.

Chez les patients à symptomatologie légère ou présentant une symptomatologie émotionnelle accompagnant une maladie organique, une posologie faible peut suffire et certains de ces patients ont obtenu de bons résultats thérapeutiques à des doses de 25 à 50 mg par jour.

La posologie totale journalière peut être répartie en plusieurs prises ou administrée en prise unique. Pour la prise unique, qui est donnée de préférence au coucher et qui favorise l'observance du traitement par le patient, la dose maximale recommandée est de 150 mg par jour.

Chez les patients souffrant d'insomnie, il est recommandé de répartir la posologie journalière de façon à administrer une dose plus importante le soir. En variante, si l'on constate de la somnolence comme effet indésirable, on pourra administrer SINEQUAN de cette même manière ou bien on pourra réduire la posologie.

Une diminution posologique peut être nécessaire chez les patients âgés et chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique et/ou rénale.

Les effets sédatifs et anxiolytiques de la doxépine se manifestent avant l'effet antidépresseur. Celui-ci peut ne devenir pleinement évident qu'après une période de deux à trois semaines de traitement. Le traitement d'un patient déprimé grave peut parfois devoir être poursuivi pendant près de six mois. Si un patient ne répond pas favorablement au traitement après 4 semaines à la posologie maximale, le traitement sera considéré comme étant un échec thérapeutique.

Population pédiatrique et adolescents de moins de 18 ans

La doxépine ne sera pas administrée aux enfants et adolescents de moins de 18 ans (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi - Utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans).

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

L'utilisation du SINEQUAN est contre-indiquée :

- chez les patients atteints de glaucome ou présentant une tendance à la rétention urinaire (hypertrophie de la prostate). Ces états pathologiques se rencontrent préférentiellement chez les patients âgés;
- chez les patients atteints d'un infarctus myocardique récent;
- chez les patients ayant présenté une hypersensibilité aux antidépresseurs tricycliques, à la doxépine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- chez les patients sous traitement par un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO). En pareil cas, il est recommandé d'arrêter le traitement par un IMAO au moins deux semaines avant d'administrer SINEQUAN. La durée précise de l'intervalle requis entre les deux thérapeutiques peut varier en fonction de la nature de l'inhibiteur, de la durée de son utilisation et de la dose journalière administrée;
- chez les patients présentant des lésions cérébrales organiques;
- chez les patients présentant un délire alcoolique;
- chez les patients présentant des antécédents de troubles de la conduction cardiaque.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le patient doit être averti que l'usage de ce médicament peut entraîner l'apparition de somnolence. Il convient également de le prévenir que sa réaction à l'alcool peut se trouver renforcée.

Bien que la littérature scientifique reconnaisse au SINEQUAN une relative mais rassurante sécurité dans le domaine cardio-vasculaire, une surveillance attentive du patient cardiaque est à conseiller, principalement lors de décompensation cardiaque et de troubles du rythme et de la conduction.

En cas d'antécédents comitiaux, une grande prudence est de rigueur parce que l'administration de dérivés tricycliques peut augmenter le risque de crises d'épilepsie.

Suicide / idées suicidaires ou détérioration de l'état clinique

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, voire d'automutilation et de suicide (comportements de type suicidaire). Ce risque persiste tant qu'une rémission significative n'est pas survenue. Comme une amélioration peut ne pas survenir durant les premières semaines de traitement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à ce qu'une telle amélioration survienne. L'expérience clinique générale montre que le risque de suicide peut augmenter dans les premières phases de la guérison.

Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, doit accompagner le traitement médicamenteux, tout particulièrement au début de celui-ci, ainsi qu'après chaque changement de posologie. Les patients (et les personnes qui s'occupent de leurs soins) doivent être avisés de la nécessité de surveiller toute détérioration de l'état clinique, tout comportement ou idée suicidaire, de même que tout changement inhabituel de comportement, et de demander immédiatement un avis médical si de tels symptômes apparaissent.

Les patients ayant des antécédents de comportements de type suicidaire, ou ceux présentant un degré significatif d'idées suicidaires avant le début du traitement, sont connus comme étant à plus grand risque d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide; ils devront dès lors faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement.

Utilisation chez les jeunes adultes (18-25 ans)

Une méta-analyse des essais cliniques contrôlés par placebo des médicaments antidépresseurs chez des patients adultes de moins de 25 ans atteints de troubles psychiatriques montre un risque accru de comportement suicidaire avec les antidépresseurs, en comparaison au placebo. Les données sont actuellement insuffisantes pour quantifier le risque accru d'idées et de comportement suicidaires associé au traitement avec la doxépine. Cependant, lorsque l'utilisation de la doxépine chez le jeune adulte est envisagée, il faut mettre en balance les risques potentiels et la nécessité clinique.

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans

La doxépine ne sera pas administrée aux enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Dans des études cliniques pédiatriques avec ISRS/ISRN (autres classes d'antidépresseurs), des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et un comportement hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés chez les enfants et adolescents traités par ISRS/ISRN par rapport à ceux traités par placebo. Ce risque ne peut être exclu avec la doxépine. Si, en cas de nécessité clinique, une décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. Il n'existe pas de données de sécurité à long terme chez les enfants et les adolescents concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif ou comportemental.

SINEQUAN peut induire un virage relativement rapide d'une situation dépressive à une situation maniaque, bien que cet effet soit moins prononcé que pour les antidépresseurs dits activateurs; dans ce cas le traitement doit être interrompu.

SINEQUAN sera administré avec prudence chez les patients âgés et chez les patients présentant de l'insuffisance hépatique et/ou rénale.

L'administration journalière du SINEQUAN en dose unique à des patients présentant des maladies intercurrentes ou recevant d'autres médicaments doit être soigneusement adaptée. Cette recommandation est particulièrement importante pour les patients recevant d'autres médicaments possédant une action anticholinergique. Il peut être nécessaire d'arrêter SINEQUAN s'il survient une aggravation de la symptomatologie psychotique ou s'il se produit un glissement vers des symptômes de manie. Chez les patients âgés, le recours à l'administration journalière du SINEQUAN en dose unique requiert une adaptation précise de la posologie à l'état du patient.

L'arrêt du traitement ne doit pas être brusque. Il doit se faire progressivement en diminuant les doses.

Lactose

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, une déficience en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose.

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

Médicaments métabolisés par le cytochrome P450 CYP2D6

La doxépine comme les autres antidépresseurs tricycliques est métabolisée par le CYP2D6. Administrés simultanément, les inhibiteurs ou les substrats du CYP2D6 (par exemple la quinidine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) peuvent augmenter les taux plasmatiques des antidépresseurs tricycliques. L'importance de l'interaction dépend de l'effet variable sur le CYP2D6 et de l'index thérapeutique de l'antidépresseur tricyclique. La signification clinique de cette interaction avec la doxépine n'a pas été systématiquement évaluée.

Inhibiteurs de la MAO

On a signalé des effets indésirables sérieux, voire mortels, consécutifs à l'utilisation conjointe de certains médicaments et d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO). On arrêtera, dès lors, l'administration d'inhibiteurs de la MAO au moins deux semaines avant l'instauration prudente d'un traitement par la doxépine. La durée exacte de ce délai peut varier et dépendra de la nature de l'IMAO utilisé, de la durée de son utilisation antérieure et de la posologie appliquée.

Alcool

Il faut se souvenir que l'ingestion d'alcool ou de médicaments déprimant le S.N.C. tels que neuroleptiques, opiacés, barbituriques et benzodiazépines, risque d'augmenter le danger de tout surdosage, volontaire ou accidentel, avec la doxépine. Ceci est particulièrement important chez les patients susceptibles de consommer de façon excessive des boissons alcooliques.

Cimétidine

On a signalé que la cimétidine produisait des fluctuations cliniquement significatives des concentrations sériques stables ("steady state") de divers antidépresseurs tricycliques. Lors de l'instauration d'un traitement à la cimétidine, on a rapporté l'apparition de symptômes anticholinergiques sévères tels que xérostomie, rétention urinaire et troubles de l'accommodation visuelle, dus à l'élévation des concentrations sériques d'antidépresseurs tricycliques. En outre, des taux sériques d'antidépresseurs tricycliques supérieurs à ceux qui étaient prévisibles, ont été notés chez des patients recevant simultanément de la cimétidine. On a constaté que l'arrêt de la cimétidine abaissait les taux sériques stables ("steady state") d'antidépresseurs tricycliques, compromettant ainsi leur effet thérapeutique.

Anti-arythmiques

L'administration d'anti-arythmiques, en particulier ceux du type IA (p.ex. quinidine) et du type III (p.ex. amiodarone) devrait être évitée en raison du risque de potentialiser les arythmies cardiaques.

Antihypertenseurs à action centrale

La doxépine inhibe l'action des antihypertenseurs à action centrale.

Autres

L'administration concomitante de médicaments anticholinergiques potentialise l'effet anticholinergique de la doxépine. L'utilisation simultanée de sympathomimétiques peut induire de l'hypertension. L'action des amphétamines et des anticonvulsivants peut être potentialisée par l'administration simultanée de SINEQUAN.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

La doxépine franchit la barrière placentaire. La sécurité de la doxépine n'a pas été établie dans des études cliniques et, par conséquent, elle ne sera pas utilisée chez les femmes en âge de procréer. Bien que les études de reproduction chez l'animal n'aient mis en évidence aucune action tératogène, comme il est d'usage avec tous les médicaments, SINEQUAN ne pourra être utilisé que dans les seuls cas pour lesquels un traitement s'avère nécessaire dans l'opinion du médecin, celui-ci ayant mis en balance les risques potentiels et le bénéfice thérapeutique.

Allaitement

Des données restreintes indiquent que la doxépine et son métabolite actif, la déméthylloxépine, sont excrétés dans le lait maternel. Un rapport signale de l'apnée et de la somnolence chez un enfant nourri au sein, dont la mère se trouvait sous doxépine. Compte tenu des éventuels effets indésirables pour l'enfant sous alimentation maternelle, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par la doxépine.

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

Les patients doivent être avertis que l'usage de ce médicament peut provoquer une somnolence et ils doivent être mis en garde en cas d'utilisation de machines dangereuses ou de conduite automobile lorsqu'ils prennent ce médicament. Les patients doivent également être avertis du fait que la prise d'alcool peut potentialiser l'action du médicament.

4.8 Effets indésirables

Remarque:

Bien que n'ayant pas tous été observés avec SINEQUAN et étant donné que les divers dérivés tricycliques possèdent des similitudes pharmacologiques très marquées, les effets indésirables ci-après, propres à ce groupe, sont susceptibles d'être observés avec la doxépine.

- **Affections anticholinergiques** : sécheresse de la bouche, troubles de l'accommodation visuelle, constipation, rétention urinaire. Si ces effets ne s'atténuent pas en cours de traitement ou, au contraire, s'aggravent, il peut être requis de réduire la posologie ou d'arrêter le traitement s'il y a lieu.

- **Affections psychiatriques et du système nerveux** : somnolence, états confusionnels, agitation, ataxie, tremblements, désorientation, hallucinations, symptômes extrapyramidaux, paresthésies, convulsions, crises d'épilepsie, dyskinésie tardive et engourdissement. Hormis la somnolence qui a été signalée souvent, mais qui tend à disparaître en cours de traitement, la plupart des autres affections psychiatriques se présentent rarement. Des affections psychiatriques de fréquence indéterminée telles que idées et comportements suicidaires ont été rapportées.*

- **Affections cardiovasculaires** : de l'hypotension, de la tachycardie, de l'hypertension, de l'arythmie, des troubles de la conduction cardiaque et de la décompensation cardiaque ont été rapportés.

- **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : exanthème, œdème facial et lingual, photosensibilité, urticaire et prurit se sont présentés occasionnellement.

- **Affections hématologiques et du système lymphatique** : éosinophilie, leucopénie, agranulocytose, thrombocytopénie avec purpura et anémie hémolytique ont été signalées.

- **Affections gastro-intestinales** : nausées, vomissements, indigestion, troubles du goût, diarrhée, anorexie, stomatite aphteuse et douleurs épigastriques ont été rapportés. Voir également: Effets anti-cholinergiques.

- **Affections endocriniennes** : modifications de la libido, gonflement testiculaire, gynécomastie, hypertrophie mammaire et galactorrhée, augmentation ou diminution de la glycémie et syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique sont des effets signalés lors de l'administration de tricycliques.

- **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : vertiges, bourdonnements d'oreille, augmentation ou perte de poids, frissons, transpiration, fatigue, faiblesse, céphalées, mydriase, insomnie, alopecie, empourprement de la face, exacerbation de l'asthme, hyperpyrexie (en association avec la chlorpromazine) et ictère sont des effets indésirables signalés avec les tricycliques.

- **Symptômes de sevrage** : l'arrêt brusque après un traitement prolongé peut provoquer des nausées, des céphalées et des malaises. Cette symptomatologie ne constitue toutefois pas le témoignage d'une pharmacodépendance éventuelle.

- **Effets de classe** : Les études épidémiologiques, réalisées principalement chez les patients âgés de 50 ans et plus, montrent une augmentation du risque de fractures osseuses chez les patients recevant des ISRS et des antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme expliquant ce risque est inconnu.

* Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par le chlorhydrate de doxépine ou très vite après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

4.9 Surdosage

Des intoxications fatales par la doxépine ont été rapportées. Dans la plupart des cas les doses totales de doxépine administrées se situaient entre 2,5 et 3,5 g.

En cas d'intoxication aiguë volontaire ou accidentelle, le médecin traitant est invité à faire admettre son patient dans un centre hospitalier adéquat. Le patient faisant l'objet d'un surdosage sera surveillé avec soin, même en l'absence de symptômes.

Symptomatologie éventuelle en cas de surdosage :

1. Légère : somnolence, stupeur, troubles de l'accommodation visuelle, xérostomie.
2. Sévère : dépression respiratoire, hypotension, coma, convulsions, arythmies cardiaques, tachycardie et changements dans l'ECG.

Egalement signalés : rétention urinaire (atonie vésicale), diminution de la motilité intestinale (iléus adynamique), hyperthermie (ou hypothermie), hypertension, dilatation pupillaire, réflexes hyperactifs.

Des cas de décès impliquant des surdosages en doxépine ont été rapportés.

Conduite à tenir et traitement en cas de surdosage :

1. Symptomatologie légère : l'observation du patient avec monitoring électrocardiographique et une thérapeutique de soutien suffisent habituellement.
2. Symptomatologie sévère : le traitement médical d'un surdosage sévère avec la doxépine consiste en une thérapeutique énergique de soutien. En cas de surdosage, on effectuera un lavage gastrique avec les précautions d'usage afin d'éviter l'aspiration pulmonaire, même si la doxépine aux doses thérapeutiques est rapidement absorbée. L'utilisation de charbon de bois activé est recommandée, de même que le lavage gastrique continu à l'aide d'une solution saline pendant 24 heures ou davantage. Une perméabilité adéquate des voies aériennes sera assurée chez le comateux; au besoin, on fera usage d'une ventilation assistée. Le monitoring électrocardiographique peut être nécessaire pendant plusieurs jours; en effet, on a signalé des rechutes après un rétablissement apparent. On traitera les arythmies à l'aide d'anti-arythmiques adéquats. L'alcalinisation par administration intraveineuse de bicarbonate de sodium peut être envisagée avec extrême prudence. Les convulsions peuvent répondre à la thérapeutique anticonvulsivante classique; toutefois, les barbituriques peuvent potentialiser une dépression respiratoire. La dialyse et la diurèse forcée ne sont généralement d'aucune utilité dans le traitement de surdosages étant donné la forte liaison tissulaire et protéinique de la doxépine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

SINEQUAN (doxépine) est un antidépresseur appartenant à la classe des composés tricycliques dénommés dibenzoxépines. Code ATC: N06 AA12

Son mécanisme d'action exact n'est pas connu avec précision. SINEQUAN n'est pas un stimulant nerveux central et ne présente pas d'action inhibitrice de la monoamine-oxydase. Selon l'hypothèse actuellement acceptée, les effets cliniques sont la résultante, du moins en partie, d'une interférence avec l'activité adrénergique au niveau synaptique. On pense ainsi que la doxépine s'opposerait à la désactivation de la noradrénaline par recaptage par les extrémités neuronales.

D'autres études chez l'animal ont montré que SINEQUAN possédait des propriétés anticholinergiques, antisérotoninergiques et antihistaminiques au niveau du muscle lisse. A des doses supérieures à celles utilisées en clinique, la réponse à la noradrénaline était potentialisée chez l'animal. Chez l'homme, toutefois, cette action n'a pas pu être mise en évidence.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption/ Distribution/ Métabolisme

Après administration par voie orale, la doxépine subit un métabolisme important par 1^{er} passage hépatique et sa biodisponibilité est d'environ 30 %. Les pics de concentrations sériques sont obtenus entre 2 et 4 h après l'administration orale. La demi-vie d'élimination sérique est d'environ 17 h et la liaison protéique est de l'ordre de 80 %. L'importante métabolisation hépatique de la doxépine se fait par déméthylation, hydroxylation et glucuroconjugaison.

Elimination

Les métabolites sont surtout éliminés par voie urinaire et un seul métabolite, la déméthyldoxépine, est actif. Il est lié aux protéines sériques à concurrence d'environ 77 % et sa demi-vie sérique est de l'ordre de 51 h.

5.3 Données de sécurité préclinique

Données non disponibles.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

SINEQUAN 25 mg et 50 mg Gélules : amidon de maïs, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, lauryl sulfate de sodium, gélules de gélatine dure, encre d'impression noire (code 1028 ou 1014).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

60 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à température ambiante (15°-25°C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

SINEQUAN 25 mg se présente sous forme de gélules de 25 mg disponibles en plaquettes PVC/Aluminium de 30 ou 100 gélules.

SINEQUAN 50 mg se présente sous forme de gélules de 50 mg disponibles en plaquettes PVC/Aluminium de 30 ou 100 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PFIZER S.A., Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles

8. NUMEROS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SINEQUAN 25 mg gélules : BE057583

SINEQUAN 50 mg gélules : BE057592

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

A. Date de première autorisation :

Gélules 25 mg : 25/02/1970

Gélules 50 mg : 25/02/1970

B. Date de renouvellement de l'autorisation :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2013