

Sinequan

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SINEQUAN 25 mg harde capsules
SINEQUAN 50 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzame stof: doxepine (als hydrochloride).

SINEQUAN 25 mg harde capsules:
Elke harde capsule bevat doxepinehydrochloride overeenkomstig met 25 mg doxepine.

SINEQUAN 50 mg harde capsules:
Elke harde capsule bevat doxepinehydrochloride overeenkomstig met 50 mg doxepine.

Hulpstof:

Elke harde capsule van 25 mg bevat 129 mg lactose (als monohydraat).

Elke harde capsule van 50 mg bevat 244 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

SINEQUAN is geïndiceerd in de behandeling van een majeure depressieve episode.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering van SINEQUAN is individueel en kan dus verschillen van patiënt tot patiënt. Voor de meeste patiënten met lichte tot matige depressie is een initiële dosering van 75 mg per dag aanbevolen. Deze dosering kan vervolgens verhoogd of verlaagd worden met 25 mg of 50 mg per dag en met intervallen van 2 tot 3 dagen, afhankelijk van de individuele reactie. Het gewone doseringsbereik situeert zich tussen 75 mg en 150 mg per dag. In ernstige gevallen kan de dagdosis indien nodig geleidelijk verhoogd worden tot 300 mg per dag. Een bijkomend therapeutisch effect kan zelden worden verwacht bij een overschrijden van de dosering van 300 mg/dag.

Bij patiënten met lichte symptomen of emotionele klachten in samenhang met een somatische aandoening kan een lage dosering volstaan. Zo zijn bij sommige van deze patiënten goede therapeutische resultaten verkregen met dosissen van 25 tot 50 mg per dag.

De totale dagdosering kan over verscheidene giften worden verdeeld of in één enkele keer worden toegediend. Voor de eenmalige gift die bij voorkeur 's avonds bij het slapengaan wordt toegediend en die de therapietrouw bevordert, bedraagt de aanbevolen maximale dosis 150 mg per dag.

Bij patiënten met slapeloosheid wordt aangeraden de dagdosis zodanig te verdelen dat een grotere dosis 's avonds wordt toegediend. Tevens kan men SINEQUAN op dezelfde manier toedienen wanneer slaperigheid als ongewenst effect van de behandeling optreedt, of kan de dosis verminderd worden.

Een verlaging van de dosering kan noodzakelijk zijn bij bejaarde patiënten, evenals bij patiënten met lever- en/of nierinsufficiëntie.

De sedatieve en anxiolytische effecten van doxepine treden op vóór de antidepressieve werking. Het is mogelijk dat deze laatste pas ten volle duidelijk wordt na verloop van twee of drie weken behandeling. Soms kan het nodig zijn dat de behandeling van een patiënt met ernstige depressie gedurende bijna zes maanden wordt voortgezet. Indien een patiënt niet gunstig reageert na 4 weken bij maximale dosering, moet de behandeling als een therapeutische mislukking worden beschouwd.

Pediatische patiënten en adolescenten beneden 18 jaar

Doxepine mag niet worden toegediend aan kinderen en adolescenten beneden 18 jaar (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik - Gebruik bij kinderen en adolescenten beneden 18 jaar).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

SINEQUAN is gecontra-indiceerd:

- bij patiënten met glaucoom of een tendens tot urineretentie (prostaathypertrofie). Deze stoornissen komen vooral bij bejaarde patiënten voor;
- bij patiënten met een recent myocardinfarct;
- bij patiënten die een overgevoeligheid voor tricyclische antidepressiva, voor doxepine of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen van het geneesmiddel vertoond hebben.
- bij patiënten behandeld met een monoamineoxydase-remmer (MAO-remmer). In zulke gevallen is het aangeraden de behandeling hiermee stop te zetten ten minste twee weken vóór de toediening van SINEQUAN. De vereiste juiste tijdsspanne tussen de twee behandelingen kan verschillen al naargelang van de aard van de remmer, zijn gebruiksduur en de toegediende dagdosis;
- bij patiënten met organische hersenletsels;
- bij patiënten met delirium alcoholicum;
- bij patiënten met hartgeleidingsstoornissen in hun voorgeschiedenis.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De patiënt moet worden gewaarschuwd dat het geneesmiddel oorzaak kan zijn van slaperigheid. Ook dient hij ervan te worden verwittigd dat zijn reactie op alcohol erdoor versterkt kan worden.

Ofschoon in de wetenschappelijke literatuur aan SINEQUAN een betrekkelijke maar geruststellende veiligheid op cardiovasculair gebied wordt toegekend, is een nauw toezicht op hartlijders aan te raden, vooral bij hartdecompensatie en ritme- en geleidingsstoornissen.

In geval van epileptische antecedenten is grote voorzichtigheid geboden, omdat de toediening van tricyclische derivaten het risico voor epileptische aanvallen kan vergroten.

Zelfmoord / zelfmoordgedachten of klinische verergering

Depressie is geassocieerd met een verhoogd risico van zelfmoordgedachten, automutilatie en zelfmoord (zelfmoord-gerelateerde gedragingen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Gezien het mogelijk is dat tijdens de eerste paar weken of langer, geen verbetering optreedt, zouden patiënten van nabij moeten gevolgd worden totdat er zulke verbetering optreedt. Uit de algemene klinische ervaring blijkt dat het zelfmoordrisico kan toenemen tijdens het vroege stadium van herstel.

Patiënten, in het bijzonder hoogrisicopatiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens de behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling, en na dosisaanpassingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, zelfmoordgedrag of -gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Het is bekend dat patiënten met een voorgeschiedenis van zelfmoord-gerelateerde gebeurtenissen, of deze met een significante mate van zelfmoord-ideatie voor het starten van behandeling, een hoger risico lopen op zelfmoordgedachten en zelfmoordpogingen. Deze patiënten moeten daarom zorgvuldig opgevolgd worden tijdens de behandeling.

Gebruik bij jonge volwassenen (18-25 jaar)

Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische studies met antidepressiva bij patiënten met psychiatrische aandoeningen toonde een verhoogd risico op zelfmoordgedrag aan, vergeleken met placebo, bij patiënten van minder dan 25 jaar oud. Er zijn heden onvoldoende gegevens beschikbaar om het toegenomen risico van zelfmoordgedachten en -gedrag bij de behandeling met doxepine in cijfers te vertalen. Wanneer het gebruik van doxepine bij een jonge volwassene wordt overwogen, moeten de mogelijke risico's tegen de klinische noodzaak afgewogen worden.

Gebruik bij kinderen en adolescenten beneden 18 jaar

Doxepine dient niet te worden toegediend aan kinderen en adolescenten beneden 18 jaar.

In pediatrie klinische studies met SSRI/SNRI (andere klassen van antidepressiva), werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandelijkheid (hoofdzakelijk agressie, onaangepast gedrag en woede-uitbarstingen) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met SSRI/SNRI in vergelijking tot degenen die behandeld werden met placebo. Dit risico kan met doxepine niet uitgesloten worden. Indien, op grond van een klinische noodzaak, desalniettemin een besluit om te behandelen wordt genomen, moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd op de manifestatie van suïcidale symptomen. Er zijn geen veiligheidsgegevens op lange termijn beschikbaar betreffende de groei, de rijping, en de cognitieve en gedragsontwikkeling bij kinderen en adolescenten.

SINEQUAN kan een betrekkelijk snelle wijziging van een depressieve naar een manische toestand teweegbrengen, ofschoon dit effect weliswaar minder uitgesproken is dan met de zogenaamde activerende antidepressiva. In voorkomend geval dient de behandeling te worden stopgezet.

SINEQUAN dient met omzichtigheid te worden toegediend aan bejaarde patiënten en aan patiënten met lever- en/of nierinsufficiëntie.

De dagelijkse toediening van SINEQUAN in één enkele dosis aan patiënten die lijden aan intercurrente ziekten of die andere geneesmiddelen nemen, moet zorgvuldig worden aangepast. Deze aanbeveling is bijzonder belangrijk voor patiënten die andere geneesmiddelen met een anticholinergische werking toegediend krijgen. Het kan noodzakelijk zijn om de behandeling met SINEQUAN te stoppen in geval van verergering van de psychotische symptomatologie of wanneer zich een verschuiving naar manische symptomen voordoet. Bij oudere patiënten vergt de dagelijkse toediening van SINEQUAN in één enkele gift een nauwkeurige dosisaanpassing naargelang de toestand van de patiënt.

Het staken van de behandeling dient niet plots te gebeuren, maar geleidelijk door de dosissen te verminderen.

Lactose

Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden bij patiënten met zeldzame erfelijke stoornissen van lactose-intolerantie, een Lapp-lactasedeficiëntie of een glucose-galactose malabsorptie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen gemetaboliseerd door het cytochroom P450 CYP2D6

Doxepine wordt evenals de andere tricyclische antidepressiva gemetaboliseerd door het CYP2D6. Gelijktijdig toegediend kunnen de CYP2D6-inhibitoren of -substraten (bijvoorbeeld quinidine, de selectieve serotonineheropnameremmers) de plasmaconcentraties van tricyclische antidepressiva verhogen. Het belang van de interactie is afhankelijk van het wisselend effect op CYP2D6 en van de therapeutische index van het tricyclisch antidepressivum. De klinische betekenis van deze interactie met doxepine werd niet systematisch onderzocht.

MAO-remmers

Er is melding gemaakt van ernstige bijwerkingen en zelfs overlijden na het gelijktijdig gebruik van sommige geneesmiddelen en monoamineoxydaseremmers (MAO-remmers). Daarom moet de toediening van MAO-remmers gedurende een periode van minstens twee weken vóór het voorzichtig instellen van een behandeling met doxepine worden stopgezet. De juiste duur van deze periode kan echter variëren en hangt af van de aard van de gebruikte MAO-remmer, zijn gebruiksduur en de toegepaste dosering.

Alcohol

Men dient in acht te nemen dat de inname van alcohol of van geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel deprimeren, zoals neuroleptica, opiaten, barbituraten en benzodiazepinen, het risico op opzettelijke of accidentele overdosering met doxepine kan vergroten. Dit is van bijzonder belang voor patiënten bij wie een overmatig alcoholgebruik mogelijk is.

Cimetidine

Van cimetidine is gemeld dat het klinisch significante schommelingen teweegbrengt in de stabiele ("steady state") serumspiegels van verscheidene tricyclische antidepressiva. Ernstige anticholinergische bijwerkingen, onder andere droge mond, urineretentie en accommodatiestoornissen, zijn in verband gebracht met verhoogde serumspiegels van tricyclische antidepressiva bij het instellen van een behandeling met cimetidine. Bovendien zijn hogere dan de verwachte serumspiegels van tricyclische antidepressiva waargenomen bij patiënten die gelijktijdig cimetidine toegediend kregen. Men heeft vastgesteld dat het staken van de toediening van cimetidine de stabiele ("steady state") serumspiegels van tricyclische antidepressiva verlaagde, waardoor hun therapeutische werking in het gedrang kwam.

Antiarritmica

De toediening van antiarritmica, vooral van het type IA (bijv. quinidine) en het type III (bijv. amiodarone), dient wegens het risico van potentiëring van de hartritmestoornissen te worden vermeden.

Centraalwerkende bloeddrukverlagers

Doxepine inhibeert de werking van centraalwerkende bloeddrukverlagers.

Andere

Gelijktijdige toediening van anticholinergische geneesmiddelen potentieert het anticholinergisch effect van doxepine. Het gelijktijdig gebruik van sympathicomimetica kan hypertensie veroorzaken. De werking van amfetaminen en anticonvulsiva kan worden versterkt door gelijktijdige toediening van SINEQUAN.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Doxepine doorkruist de placentabarière. De veiligheid van doxepine werd niet vastgesteld in klinische studies en doxepine dient bijgevolg niet gebruikt te worden bij vruchtbare vrouwen. Ofschoon voortplantingsstudies bij dieren geen enkele teratogene werking hebben aangetoond, mag SINEQUAN, zoals alle geneesmiddelen, alleen worden gebruikt in gevallen waar een behandeling naar het oordeel van de arts noodzakelijk blijkt, na het afwegen van de mogelijke risico's tegenover de therapeutische voordelen.

Borstvoeding

Beperkte gegevens wijzen erop dat doxepine en zijn actieve metaboliet demethyldoxepine in de moedermelk worden afgescheiden. Een rapport maakt melding van apnoe en slaperigheid voorgekomen bij een kind dat borstvoeding kreeg en wiens moeder onder behandeling met doxepine stond. Gelet op de eventuele bijwerkingen voor het kind is borstvoeding tijdens de behandeling met doxepine niet aanbevolen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De patiënt moet worden gewaarschuwd dat het gebruik van dit geneesmiddel slaperigheid kan veroorzaken en zij moeten worden gewaarschuwd in geval van gebruik van gevaarlijke machines of autogebruik wanneer zij dit geneesmiddel nemen. Ook dient hij ervan te worden verwittigd dat inname van alcohol de werking van het geneesmiddel kan potentiëren.

4.8 Bijwerkingen

Opmerking:

De hieronder vermelde reacties werden niet allemaal met SINEQUAN waargenomen maar, omwille van de opmerkelijke farmacologische gelijkenissen van de verschillende tricyclische derivaten, kunnen zich volgende bijwerkingen, eigen aan deze groep, voordoen met doxepine.

- **Anticholinergische aandoeningen:** droge mond, visuele accommodatiestoornissen, constipatie, urineretentie. Indien deze effecten niet afnemen tijdens de behandeling of integendeel verergeren, kan het nodig zijn om de dosering te verlagen of de behandeling zelfs stop te zetten.

- **Psychische stoornissen en stoornissen van het zenuwstelsel:** slaperigheid, verwardheid, agitatie, ataxie, tremor, desoriëntatie, hallucinaties, extrapiramidale symptomen, paresthesieën en convulsies, epileptische aanvallen, tardieve dyskinesie, versuffing. Buiten de slaperigheid, die vaak werd waargenomen maar de neiging heeft om in de loop van de behandeling te verdwijnen, komen de meeste andere psychische stoornissen zelden voor. Psychische stoornissen met onbekende frequentie zoals zelfmoordideatie en zelfmoordgedrag werden gemeld.*

- **Hart- en bloedvataandoeningen:** hypotensie, tachycardie, hypertensie, aritmie, hartgeleidingsstoornissen en hartdecompensatie zijn gemeld.

- **Huid- en onderhuidaandoeningen:** huiduitslag, aangezichts- en tonggoedeem, fotosensibiliteit, urticaria en pruritus zijn bijwijken voorgekomen.

- **Bloed- en lymfestelselaandoeningen:** eosinofilie, leukopenie, agranulocytose, trombocytopenie met purpura en hemolytische anemie zijn vastgesteld.

- **Gastro-intestinale effecten:** misselijkheid, braken, indigestie, smaakstoornissen, diarree, anorexie, stomatitis aphosa en epigastralgie werden gemeld. Zie ook: Anticholinergische effecten

- **Endocriene aandoeningen:** wijzigingen van de libido, zwelling van de testes, gynaecomastie, mammavergroting en galactorroe, verhoogde of verlaagde bloedsuikerspiegels en het syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon zijn effecten die bij toediening van tricyclische verbindingen werden gerapporteerd.

- **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** duizeligheid, oorsuizen, gewichtstoename of vermindering, koude rillingen, transpiratie, vermoeidheid, zwakte, hoofdpijn, mydriasis, slapeloosheid, alopecie, gelaatsroodheid, astma-opstoten, hyperpyrexie (in combinatie met chloorpromazine) en icterus zijn bijwerkingen die met tricyclica zijn waargenomen.

- **Dervingssymptomen:** het plotseling stopzetten van de medicatie na langdurige toediening kan misselijkheid, hoofdpijn en een gevoel van malaise veroorzaken. Deze symptomen zijn echter geen bewijs van een eventuele farmacodependentie.

- **Klasse-effecten:** Epidemiologische studies, voornamelijk met patiënten van 50 jaar en ouder, laten bij patiënten die SSRIs en TCAs krijgen een hoger risico op botfracturen zien. Het mechanisme dat dit hogere risico veroorzaakt is onbekend.

* *Gevallen van zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag werden gerapporteerd gedurende behandeling met doxepinehydrochloride of kort na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4)*

4.9 Overdosering

Melding is gemaakt van fatale intoxicaties met doxepine. In de meeste gevallen bedroeg de totale dosis doxepine tussen 2,5 en 3,5 g.

Bij opzettelijke of accidentele acute intoxicatie wordt de behandelende arts verzocht om zijn patiënt in een geschikt ziekenhuis te laten opnemen. Patiënten die het voorwerp zijn van overdosering dienen, zelfs bij afwezigheid van symptomen, onder zorgvuldig toezicht te staan.

Mogelijke symptomatologie in geval van overdosering:

1. Licht: slaperigheid, stupor, visuele accommodatiestoornissen, droge mond.
2. Ernstig: ademhalingsdepressie, hypotensie, coma, convulsies, hartaritmieën, tachycardie en wijzigingen in het ECG.

Zijn ook gemeld: urineretentie (blaasatonie), vermindering van de darmmotiliteit (adynamische ileus), hyperthermie (of hypothermie), hypertensie, pupilverwijding, hyperactieve reflexen.

Overlijdens ten gevolge van overdoseringen met doxepine zijn gemeld.

Gedraglijn en behandeling in geval van overdosering:

1. Lichte symptomatologie: observatie van de patiënt met electrocardiografische bewaking en een ondersteuningstherapie volstaan gewoonlijk.
2. Ernstige symptomatologie: de medische behandeling van een ernstige overdosering met doxepine bestaat in een krachtige ondersteuningstherapie. In geval van overdosering wordt een maagspoeling uitgevoerd met de nodige voorzorgen teneinde aspiratie in de longen te voorkomen, ofschoon doxepine in therapeutische dosissen snel wordt geabsorbeerd. Het gebruik van geactiveerde kool is aanbevolen, alsook continue maagspoeling met fysiologisch zout gedurende 24 uur of langer. Bij de patiënt in coma moet voor een goede doorgankelijkheid van de luchtwegen worden gezorgd; desnoods moet geassisteerde ventilatie worden toegepast. Electrocardiografische bewaking kan nodig zijn gedurende verscheidene dagen, want wederinstoringen na een ogenschijnlijk herstel zijn gemeld. Aritmieën dienen met geschikte antiaritmica te worden behandeld. Alkalinisatie door intraveneuze toediening van natriumbicarbonaat kan met de grootste voorzichtigheid worden overwogen. Convulsies kunnen met een klassieke anticonvulsieve therapie behandeld worden, maar barbituraten kunnen een ademhalingsdepressie verergeren. Dialyse en geforceerde diurese zijn doorgaans van geen nut bij de behandeling van overdosering, gezien de sterke binding van doxepine aan weefsels en eiwitten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

SINEQUAN (doxepine) is een antidepressivum dat behoort tot de klasse van de tricyclische verbindingen, dibenzoxepinen genoemd. ATC code: N06 AA12

Zijn precies werkingsmechanisme is niet met zekerheid bekend. SINEQUAN is geen stimulant van het centraal zenuwstelsel en vertoont geen monoamineoxydaseremmende werking. Volgens de huidige hypothese zijn de klinische effecten althans ten dele toe te schrijven aan een interferentie met de adrenergische werkzaamheid ter hoogte van de synapsen. Zo zou doxepine de inactivering van noradrenaline door heropname in de zenuwuiteinden verhinderen.

Uit andere studies bij dieren is gebleken dat SINEQUAN anticholinergische, serotonine- en histaminewerende effecten op glad spierweefsel uitoefent. Bij hogere dan de gewone klinische dosissen was de reactie op noradrenaline bij dieren gepotentieerd. Bij de mens kon deze werking echter niet worden aangetoond.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie/ Distributie/ Biotransformatie

Na orale toediening ondergaat doxepine een belangrijke stofwisseling door eerste leverpassage en bedraagt zijn biologische beschikbaarheid ongeveer 30%. De maximale serumspiegels worden tussen 2 en 4 uur na de orale toediening bereikt. De serumhalfwaardetijd duurt ongeveer 17 uur en de eiwitbinding bedraagt om en bij de 80%. De belangrijke biotransformatie van doxepine door de lever gebeurt door demethylering, hydroxylering en glucuronzuurconjugatie.

Eliminatie

De metabolieten worden vooral met de urine uitgescheiden en één enkele metaboliet, namelijk demethyldoxepine, is werkzaam. Hij is gebonden aan de serumeiwitten ten belope van 77% en zijn serumhalfwaardetijd duurt ongeveer 51 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens beschikbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

SINEQUAN 25 mg en 50 mg harde capsules: maïszetmeel, lactosemonohydraat, magnesiumstearaat, natriumlaurylsulfaat, capsules van harde gelatine, zwarte drukinkt (code 1028 of 1014).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

60 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bij kamertemperatuur bewaren (15°-25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

SINEQUAN 25 mg is beschikbaar als harde capsules van 25 mg in PVC/Aluminium blisterverpakkingen met 30 of 100 harde capsules.

SINEQUAN 50 mg is beschikbaar als harde capsules van 50 mg in PVC/Aluminium blisterverpakkingen met 30 of 100 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer NV, Pleinlaan 17, 1050 Brussel

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SINEQUAN 25 mg harde capsules: BE057583

SINEQUAN 50 mg harde capsules: BE057592

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

A. Datum van eerste verlening van de vergunning:

Harde capsules 25 mg: 25/02/1970

Harde capsules 50 mg: 25/02/1970

B. Datum van hernieuwing van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2013