ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДОКСЕПІН-ЗН

(DOXEPIN-ZN)

Склад:

діюча речовина: доксепіну гідрохлорид;

1 капсула тверда містить доксепіну гідрохлориду у перерахуванні на доксепін 25 мг;

допоміжні речовини: крохмаль прежелатинізований (гранульований), магнію стеарат, натрію лаурилсульфат, желатин, хіноліновий жовтий (Е 104), еритрозин (Е 127), титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули №3 з корпусом білого та кришечкою жовтого кольору з напівсферичними кінцями. Вміст капсул – порошок майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антидепресанти. Неселективні інгібітори зворотного нейронального захоплення моноамінів.

Код АТХ N06A A12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Доксепіну гідрохлорид належить до групи трициклічних антидепресантів (ТЦА). Антидепресивна дія поєднується з анксіолітичною і седативною.

Доксепіну гідрохдорид гальмує зворотне захоплення біогенних амінів (норадреналіну та серотоніну) у синаптичних структурах. Також чинить антигістамінну, холінолітичну та α_1-адреноблокуючу дії. Не спричиняє ейфорії, психомоторного збудження.

Фармакокінетика.

Доксепіну гідрохлорид добре всмоктується з травного тракту, швидко (через 2–4 години після прийому) досягає максимальної концентрації у сироватці крові. Стійка терапевтична концентрація в крові досягається приблизно через 2 тижні після початку лікування.

Доксепіну гідрохлорид метаболізується у печінці, головним чином шляхом деметилювання з утворенням основного активного метаболіту – десметилдоксепіну (нордоксепін). Зв'язування доксепіну та його метаболітів з білками плазми становить близько 76 %. Об'єм розподілу – приблизно 20 л/кг. Період напіввиведення доксепіну становить 8–24 години, головного активного метаболіту – 33–80 годин. Доксепіну гідрохлорид проходить через плаценту та гематоенцефалічний бар'єр і проникає у грудне молоко.

Клінічні характеристики.

Показання.

· Невротичні розлади із симптомами депресії або тривожності.

· Органічні неврози, асоційовані з безсонням.

· Депресивні та тривожні стани при алкоголізмі.

· Депресія та тривожні стани, асоційовані із соматичними розладами та захворюваннями.

· Депресія, що супроводжується страхом і тривожністю на тлі психозів, включаючи інволюційну депресію та депресивну фазу біполярних розладів.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до доксепіну, ТЦА або до будь-якої з допоміжних речовин;

- маніакальний стан;

- важкі порушення з боку печінки;

- період годування груддю;

- глаукома;

- схильність до затримки сечі;

- одночасне застосування з інгібіторами моноамінооксидази (МАО) або застосування останніх протягом двох тижнів до початку терапії доксепіном.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Препарати, які метаболізуються CYP2D6: біохімічна активність метаболізуючого препарати ізоферменту цитохрому Р450 (CYP) 2D6 (дебризохін гідроксилаза) знижена у підгрупі кавказького населення (приблизно 7–10% кавказців є так званими «повільними

метаболізаторами»); достовірних оцінок поширеності зниженої активності ізоферменту CYP2D6 серед азіатської, африканської та інших популяцій ще немає. «Повільні метаболізатори» мають вищу, ніж очікувалося, плазмову концентрацію ТЦА при застосуванні звичайних доз. Залежно від фракції препарату, що метаболізується CYP2D6, підвищення концентрації в плазмі може бути невеликим або досить значним (8-кратне збільшення AUC ТЦА в плазмі).

Крім того, певні препарати пригнічують активність цього ізоферменту і роблять «нормальних метаболізаторів» схожими на «повільних метаболізаторів». Стабільна доза ТЦА для пацієнта може стати раптово токсичною при застосуванні одного з цих інгібуючих препаратів як супутньої терапії. Препарати, які пригнічують CYP2D6, включають деякі, які не метаболізуються ферментом (хінідин, циметидин), і багато, які є субстратами для CYP2D6 (багато інших антидепресантів, фенотіазини та антиаритмічні засоби типу 1С пропафенон і флекаїнід). Хоча всі селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), наприклад, циталопрам, есциталопрам, флуоксетин, сертралін і пароксетин, інгібують CYP2D6, вони можуть відрізнятися за ступенем інгібування. Ступінь взаємодії СІЗЗС-ТЦА може спричинити клінічні проблеми та буде залежати від ступеня інгібування та фармакокінетики залучених СІЗЗС. Тим не менш, слід бути обережними при одночасному застосуванні ТЦА з будь-яким із СІЗЗС, а також при переході з одного класу на інший. Особливо важливо, щоб перед початком лікування ТЦА у пацієнта, який припиняє прийом флуоксетину, пройшов достатній час, враховуючи тривалий період напіввиведення діючої речовини та активного метаболіту (може знадобитися щонайменше 5 тижнів).

Одночасне застосування ТЦА з препаратами, які можуть інгібувати CYP2D6, може потребувати нижчих доз, ніж зазвичай призначаються для ТЦА або іншого препарату. Крім того, щоразу, коли один із цих інших препаратів вилучається із сумісної терапії, може знадобитися збільшення дози ТЦА. Бажано контролювати рівні ТЦА у плазмі крові кожного разу, коли ТЦА планується застосовувати разом з іншим препаратом, який, як відомо, є інгібітором CYP2D6.

Доксепін переважно метаболізується CYP2D6 (та CYP1A2 і CYP3A4 як другорядними ізоферментами). Інгібітори або субстрати CYP2D6 (тобто хінідин, СІЗЗС) можуть підвищувати концентрацію доксепіну в плазмі при одночасному застосуванні. Ступінь взаємодії залежить від варіабельності впливу на CYP2D6. Клінічне значення цієї взаємодії з доксепіном не було систематично оцінено.

Інгібітори МАО: повідомлялося про серйозні побічні ефекти та навіть смерть після одночасного застосування певних препаратів з інгібіторами МАО. Тому застосування інгібіторів МАО слід припинити принаймні за два тижні перед обережним початком терапії лікарським засобом. Точна тривалість може змінюватись і залежить від конкретного інгібітора МАО, який використовується, тривалості його прийому та дози.

Серотонінергічні лікарські засоби, такі як бупренорфін, при застосуванні одночасно з доксепіном можуть збільшити ризик розвитку серотонінового синдрому, потенційно загрозливого для життя стану (див. розділ «Особливості застосування»).

Циметидин: повідомлялося, що циметидин викликає клінічно значущі коливання рівноважних концентрацій різних ТЦА у сироватці крові. Серйозні антихолінергічні симптоми (тобто сильна сухість у роті, затримка сечі та затуманення зору) були пов’язані з підвищенням рівня ТЦА в сироватці крові на початку терапії циметидином. Крім того, спостерігалися вищі, ніж очікувалося, рівні ТЦА, у пацієнтів, які вже приймали циметидин. У пацієнтів, які, як повідомлялося, добре відповідають на терапію ТЦА, та отримують одночасну терапію циметидином, повідомляли, що припинення прийому циметидину знижує встановлені рівноважні рівні ТЦА у сироватці крові та погіршує їх терапевтичний ефект.

Алкоголь: слід мати на увазі, що вживання алкоголю може збільшити небезпеку, пов’язану з будь-яким навмисним або ненавмисним передозуванням лікарського засобу. Це особливо важливо для пацієнтів, які можуть надмірно вживати алкоголь.

Толазамід: повідомлялося про випадок тяжкої гіпоглікемії у пацієнта з цукровим діабетом II типу, який отримував толазамід (1 г/добу) 11 днів після додавання доксепіну (75 мг/добу).

Особливості застосування.

Пацієнтам із супутніми захворюваннями або пацієнтам, які приймають інші лікарські засоби, слід застосовувати однократний режим дозування. Це також стосується пацієнтів, яким застосовують препарати з антихолінергічною дією.

Пацієнтам літнього віку також слід застосовувати такий режим дозування та з обережністю коригувати його. Ці пацієнти схильні до розвитку таких побічних реакцій, як тривожність, сплутаність свідомості та ортостатична гіпотензія. Тому початкову дозу слід призначати з обережністю та під ретельним контролем стану пацієнта і його реакції на препарат. Для відповідного клінічного ефекту може бути достатньо половинної дози доксепіну.

Пацієнтів слід застерегти, що протягом лікування може виникати сонливість, а прийом алкоголю може посилити дію препарату.

У випадку погіршення симптомів психозу або маніакальних епізодів під час лікування доксепіном може потребуватися зниження дози доксепіну або додавання до схеми лікування препаратів з групи транквілізаторів (нейролептиків).

Хоча доксепін менше впливає на судинну систему, ніж інші ТЦА, його слід застосовувати з обережністю пацієнтам із тяжкими серцево-судинними захворюваннями (блокада серця, серцева аритмія та нещодавно перенесений інфаркт міокарда).

Доксепін слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушеннями функцій нирок, печінки та пацієнтам з епілептичними нападами в анамнезі.

Серотоніновий синдром.

Одночасне застосування доксепіну та інших серотонінергічних засобів, таких як бупренорфін, може призвести до серотонінового синдрому, потенційно загрозливого для життя стану (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Суїцид/суїцидальні думки або клінічне погіршення.

У пацієнтів з вираженими депресіями існує ризик виникнення суїцидальних думок та дій, які можуть зберігатися аж до досягнення істотної ремісії. Оскільки покращення може не відбуватися протягом перших кількох тижнів лікування або навіть більше, пацієнтам необхідний ретельний моніторинг до того часу, коли настане покращення стану. З загальної клінічної практики відомо, що ризик виникнення суїцидальних думок або дій може підвищуватися на ранніх стадіях лікування.

При інших психіатричних станах, для лікування яких призначається доксепін, також існує підвищений ризик виникнення випадків суїциду. Крім того, ці стани можуть бути коморбідними до великого депресивного розладу. Отже, запобіжні заходи, яких дотримуються при лікуванні

великого депресивного розладу, мають бути дотримані і при лікуванні пацієнтів з іншими психічними розладами.

Необхідний ретельний моніторинг протягом усього лікування за пацієнтами з суїцидальними думками або спробами суїциду в анамнезі або зі значним рівнем суїцидального мислення до початку лікування.

Ретельний моніторинг стану пацієнтів, особливо груп високого ризику, слід поєднувати з призначенням відповідних лікарських засобів, особливо на ранніх стадіях, з подальшою зміною дозування при необхідності. Слід проінформувати пацієнтів (та тих, хто наглядає за ними) про необхідність моніторингу щодо виникнення будь-якого клінічного погіршення, суїцидальної поведінки, думок або незвичної зміни поведінки та негайного звернення по допомогу до лікаря у випадку виникнення цих симптомів.

Метааналіз плацебо-контрольованих досліджень при застосуванні антидепресантів у дорослих пацієнтів із психічними розладами показав підвищення ризику розвитку суїцидальної поведінки у пацієнтів віком до 25 років порівняно з плацебо.

У пацієнтів з гіпертрофією простати середнього ступеня тяжкості може посилитися затримка сечовипускання.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дослідження репродуктивної функції на тваринах не виявило несприятливої дії на плід; адекватних і чітких контрольованих досліджень у вагітних не проводили. Тому лікарський засіб вагітним можна застосовувати тільки у разі, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Доксепін-ЗН проникає у молоко матері, тому під час лікування препаратом слід припинити годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Під час лікування доксепіном не дозволяється керувати автотранспортом або працювати зі складними механізмами, що потребують концентрації уваги, оскільки доксепін може призвести до сонливості та збільшити час реакції.

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати внутрішньо. Дозу лікарського засобу підбирати індивідуально, залежно від тяжкості симптомів і терапевтичного ефекту.

Доза доксепіну становить 30–300 мг на добу. Дозу до 100 мг можна застосовувати як окрему одноразову або розділену. Дози, що перевищують 100 мг, слід застосовувати у 3 прийоми. Максимальна разова доза – 100 мг (як правило, слід застосовувати перед сном).

При помірних або тяжких симптомах звичайна початкова доза становить 75 мг щоденно.

У більшості пацієнтів ця доза є задовільною. При тяжких формах захворювання добову дозу збільшувати до 300 мг (у 3 прийоми).

У пацієнтів із безсонням загальну дозу слід розподілити так, щоб найвищу дозу застосовувати ввечері. У випадку, коли про безсоння повідомляється як про побічну реакцію, цю схему прийому також можна застосовувати або дозу слід зменшити.

Після досягнення задовільного терапевтичного ефекту дозу препарату коригувати до мінімальної підтримуючої.

Зменшення симптомів тривожності при прийомі доксепіну досягається раніше, ніж антидепресивний ефект. Антидепресивна дія проявляється через 2–3 тижні лікування.

Пацієнтам літнього віку з помірними симптомами захворювань рекомендується половина звичайної рекомендованої дози доксепіну (10–50 мг щоденно). Задовільні клінічні ефекти були отримані після застосування доксепіну у дозі 30–50 мг на добу. Дозу препарату слід коригувати індивідуально, залежно від клінічної реакції пацієнта.

Пацієнтам із порушеннями функції печінки слід зменшувати дози.

Діти.

Безпека та ефективність застосування доксепіну дітям не встановлені.

Передозування.

Симптоми: сонливість, порушення зору, ступор, сухість у роті.

При виникненні подібних симптомів застосування лікарського засобу слід припинити та обстежити пацієнта.

У разі необхідності призначати підтримуючу терапію.

При тяжкому передозуванні можливі: сонливість, пригнічення дихання, зниження/підвищення артеріального тиску, кома, судоми, аритмія, тахікардія, затримка сечовиділення (атонія сечового міхура), зниження перистальтики (функціональна непрохідність кишечнику), гіпертермія (або гіпотермія), розширення зіниць, гіперактивні рефлекси.Відомо про летальні випадки передозування доксепіну при застосуванні окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами чи алкоголем.

Лікування: припинення застосування препарату, промивання шлунка, штучна вентиляція легенів, контроль за серцево-судинною системою, застосування снодійних засобів. У разі необхідності – внутрішньовенне введення фізостигміну саліцилату 1–3 мг. При судомах можлива необхідність проведення стандартної протисудомної терапії. Утім барбітурати можуть посилювати пригнічення дихання. Гемодіаліз і форсований діурез неефективні.

Побічні реакції.

Доксепін-ЗН зазвичай переноситься добре. Більшість побічних реакцій легкого ступеня, вони спостерігаються на початку лікування та зникають при подальшому прийомі лікарського засобу або при зниженні, у разі необхідності, його дози. Деякі побічні реакції, зазначені нижче, не є специфічними для доксепіну, однак слід враховувати можливість виникнення цих реакцій завдяки схожості його фармакологічних властивостей з іншими трициклічними засобами.

Побічні реакції розподіляються за частотою проявів: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), рідко (≥ 1/10000, < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), невідомо (частота не може бути визначена за наявною інформацією).

З боку нервової системи та психічні розлади.

Дуже часто: сонливість.

Нечасто: головний біль, запаморочення, безсоння, нічні кошмари, сплутаність свідомості, дезорієнтація, ажитація, заціпеніння або парестезії, тремор (зазвичай середньої тяжкості). Під час застосування високих доз (особливо пацієнтам літнього віку) можуть виникнути екстрапірамідні симптоми, включаючи пізню дискінезію.

Рідко: галюцинації, атаксія (загалом якщо застосовувати кілька препаратів, що діють на центральну нервову систему), конвульсії (у пацієнтів, схильних до виникнення судом, причиною яких може бути ушкодження головного мозку або вживання алкоголю та наркотичних речовин).

Невідомо: суїцидальні думки та поведінка.

З боку органів зору.

Дуже рідко: розлади зору (нечіткість).

З боку органів слуху.

Рідко: шум у вухах.

З боку судинної системи.

Рідко: ортостатична гіпотензія, гіперемія обличчя.

З боку серцевої системи.

Дуже рідко: тахікардія, порушення ЕКГ (розширення комплексу QRS, подовження інтервалу PR).

З боку імунної системи.

Нечасто: алергічні реакції, включаючи шкірні висипи, набряк обличчя, підвищена фоточутливість, свербіж, кропив’янка.

Під час лікування ТЦА можливе загострення бронхіальної астми.

З боку шкіри та підшкірної тканини.

Рідко: підвищене потовиділення, шкірні алергічні реакції, зазначені вище.

Дуже рідко: алопеція.

З боку системи крові та лімфатичної системи.

Рідко: еозинофілія та порушення функції кісткового мозку з такими симптомами, як: агранулоцитоз, лейкопенія, тромбоцитопенія, пурпура та гемолітична анемія.

З боку шлунково-кишкового тракту.

Дуже часто: сухість слизових оболонок рота та носа, запор.

Рідко: нудота, блювання, диспепсія, порушення смакових відчуттів, діарея, анорексія, афтозний стоматит.

З боку ендокринної системи.

Рідко: порушення секреції антидіуретичного гормону, гінекомастія, збільшення грудних залоз, галакторея у жінок.

Дуже рідко: підвищення або зниження лібідо, набряки яєчок, підвищення або зниження рівня глюкози в крові.

З боку нирок та сечовидільної системи.

Рідко: затримка сечі (у чоловіків, у яких це порушення є наслідком гіпертрофії простати, скарги можуть посилитися).

З боку гепатобіліарної системи.

Рідко: жовтяниця.

Загальні порушення.

Дуже часто: втомлюваність, слабкість, збільшення маси тіла, озноб, гіперпірексія (у пацієнтів, які приймають одночасно хлорпромазин).

Відміна доксепіну.

При раптовій відміні ТЦА можуть виникнути симптоми відміни у новонароджених, матері яких приймали ТЦА під час III триместру, що включають пригнічення дихальної функції, конвульсії та гіперрефлексію.

Повідомлення про побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 капсул у блістері; по 3 блістери у коробці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Товариство з обмеженою відповідальністю «Харківське фармацевтичне підприємство «Здоров’я народу».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 61002, Харківська обл., місто Харків, вулиця Куликівська, будинок 41.