

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Sinequan® Doxepina Cápsulas 25 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Sinequan®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Doxepina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cápsulas

Cada cápsula contiene:

Clorhidrato de doxepina equivalente a	25 mg
de doxepina	1 cápsula
Excipiente cbp	

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Antidepresivo tricíclico

Doxepina es un agente psicoterapéutico seguro y eficaz para el tratamiento de pacientes con:

1. Trastornos psiconeuróticos, en los cuales la depresión y la ansiedad son síntomas prominentes.
2. Neurosis de ansiedad, acompañada o no de síntomas somáticos; depresión reactiva; cuadros mixtos de ansiedad, depresión y pacientes con alcoholismo con ansiedad y/o depresión.
3. Depresiones psicóticas, incluyendo depresión endógena, melancolía involucional, depresión senil, depresión post parto y reacciones maniaco-depresivas durante la fase depresiva.
4. Los síntomas blanco que responden al tratamiento incluyen: ansiedad, depresión, tensión, aprensión, agitación, trastornos somáticos funcionales, insomnio, pérdida de interés, sentimientos de culpa, retraso psicomotor e hipocondriasis.

La doxepina se puede utilizar con beneficio en los casos en que los síntomas son de corta o larga duración antes del tratamiento y en pacientes con un amplio rango de intensidad de la enfermedad.

Al igual que con otros agentes psicoterapéuticos, el grado y comienzo de respuesta varían en cada paciente. Los pacientes pueden experimentar una respuesta favorable a los pocos días después de iniciada la terapia, mientras que otros pueden no responder por dos o más semanas. El efecto anti ansiedad es evidente aparente antes del efecto antidepresivo. El efecto antidepresivo óptimo puede no ser evidente durante 2 a 3 semanas.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacodinámicas

El clorhidrato de doxepina es uno de los agentes psicoterapéuticos conocidos como compuestos tricíclicos dibenzoxepínicos.

No se conoce con precisión el mecanismo de acción de la doxepina. No es un estimulante del sistema nervioso central ni un inhibidor de la monoamino oxidasa. La hipótesis actual sostiene que su efecto clínico se debe, cuando menos en parte, a la influencia que ejerce sobre la actividad adrenérgica de la sinapsis, previniendo la desactivación de la noradrenalina por su recapturación en las terminales nerviosas.

Los estudios hechos en animales sugieren que doxepina no antagoniza en forma apreciable el efecto antihipertensivo de la guanetidina. También se ha demostrado en animales su actividad anticolinérgica, antiserotonínica y antihistamínica sobre el músculo liso. Usando dosis clínicas mayores de las comúnmente empleadas, se potenció la respuesta a la norepinefrina en animales. Este efecto no se demostró en los humanos.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción:

Doxepina es bien absorbida a partir del tracto gastrointestinal. Aproximadamente 55-87% de doxepina administrado por vía oral tiene metabolismo de primer paso en el hígado, formando el metabolito activo primario, desmetildoxepina.

Distribución:

En voluntarios sanos, una sola dosis oral de 75 mg resultó en concentraciones plasmáticas máximas de doxepina oscilando entre 8.8 y 45.8 ng/mL (promedio 26.1 ng/mL). Los niveles máximos fueron alcanzados entre 2 y 4 horas (promedio de 2.9 horas) después de su administración. Los niveles máximos para el metabolito primario desmetildoxepina osciló entre 4.8-14.5 ng/mL (promedio 9.7 ng/mL) y fueron alcanzados entre 2 y 10 horas después de la administración. El volumen de distribución aparente promedio para doxepina es de 20 L/kg aproximadamente. El grado de unión a proteínas para doxepina es alrededor de 76%.

Metabolismo y Eliminación:

Los procesos metabólicos para doxepina incluyen desmetilación, N-oxidación, hidroxilación y formación glucurónida. En voluntarios sanos, la vida media de eliminación plasmática para doxepina osciló entre 8 y 24 horas (promedio 17 hrs). La vida media de desmetildoxepina osciló entre 33-80 horas (promedio 51 horas). La depuración plasmática media para el medicamento es aproximadamente 0.84 L/kg horas. Doxepina se excreta primariamente por la orina, principalmente como metabolitos, ya sea libres o en forma conjugada.

6. CONTRAINDICACIONES

Doxepina está contraindicado en los individuos que han mostrado hipersensibilidad a ATC (antidepresivos tricíclicos), doxepina o a alguno de los ingredientes inactivos de la fórmula.

Doxepina también está contraindicado en pacientes con glaucoma o una tendencia a retención urinaria. Estos trastornos deben descartarse, sobre todo en pacientes de edad avanzada.

7. PRECAUCIONES GENERALES

General:

El tratamiento de una dosis diaria de doxepina en pacientes con enfermedad intercurrente o en pacientes que toman otras medicaciones debe de ser ajustado cuidadosamente. Esto es especialmente importante en pacientes que están recibiendo otros medicamentos con efectos anticolinérgicos. Puede ser necesario reducir la dosis o agregar un tranquilizante mayor al régimen terapéutico, si ocurren síntomas de psicosis o un cambio a sintomatología de tipo maníaco.

El uso de doxepina en un régimen de dosificación de una vez al día en pacientes de edad avanzada debe ser ajustado cuidadosamente en base a la condición del paciente.

Debe advertirse a los pacientes que con el uso de este medicamento puede presentarse somnolencia (*ver sección Dosis y vía de administración*).

La ingesta de alcohol puede aumentar el riesgo inherente de una sobredosificación de doxepina, ya sea intencional o accidental. Esto es especialmente importante en los pacientes que pudieran usar alcohol excesivamente.

Debe tenerse precaución con el uso de doxepina en pacientes con enfermedad cardiovascular severa, insuficiencia renal y/o hepática.

Uso en niños y adolescentes menores a 18 años de edad:

Doxepina no debe emplearse en el tratamiento de niños y adolescentes con menos de 18 años de edad. Los comportamientos relacionados con el suicidio (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de oposición y enojo) se observaron con más frecuencia en los estudios clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos comparado con aquéllos tratados con placebo. Si, con base en las necesidades clínicas, sin embargo se toma la decisión de iniciar el tratamiento, el paciente debe ser cuidadosamente monitoreado por la aparición de síntomas suicidas. Además, no se tienen datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes con relación al crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y conductual.

Uso en adultos jóvenes (18 – 25 años de edad):

Un análisis adicional de datos acumulados de antidepresivos actualmente disponibles mostró un aumento en el riesgo de pensamiento y comportamiento suicida cuando se comparó con placebo en adultos jóvenes que participaron en estudios a corto plazo de trastorno depresivo mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos. Actualmente, los datos no son suficientes para cuantificar un aumento en el riesgo de pensamiento y comportamiento suicidas asociados con el tratamiento de doxepina. Sin embargo, cualquier persona que considere el uso de doxepina en adultos jóvenes debe balancear este riesgo potencial con la necesidad clínica.

Suicidio/ pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

La depresión está asociada con un aumento en el riesgo de pensamientos suicidas, auto lesión, y suicidio (eventos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que ocurre una remisión significativa. Ya que puede no ocurrir una mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe monitorear estrechamente a los pacientes hasta que dicha mejoría ocurra.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y usar maquinaria:

Deberá advertirse a los pacientes que puede ocurrir somnolencia con el medicamento y por lo tanto existe riesgo al conducir automóvil o manejar maquinaria peligrosa mientras se esté tomando este medicamento.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Doxepina atraviesa la barrera placentaria. Debido a que no existe experiencia en estudios clínicos de mujeres embarazadas que hayan recibido este medicamento, no se ha establecido su seguridad en esta etapa.

Lactancia

Datos limitados indican que doxepina y su metabolito activo desmetil doxepina son excretados en la leche materna. Se ha informado de apnea y somnolencia en infantes lactantes cuyas madres estaban tomando doxepina. Debido al potencial para los efectos adversos para el niño lactante no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con doxepina.

Fertilidad

Se observó disminución en la fertilidad en ratas a las que se administró doxepina (ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad).

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10	Poco común ≥ 1/1 000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10 000 a < 1/1000	Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático					Agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia, púrpura
Trastornos endocrinos					Secreción inapropiada de la hormona antidiurética
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Pérdida del apetito		
Trastornos psiquiátricos		Agitación, insomnio	Estado de confusión	Disminución de la libido	Alucinaciones, desorientación
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia	Mareo, Temblores, ataxia	Parestesia, cefalea	Trastorno extrapiramidal	Hipoestesia, disgeusia, convulsiones, discinesia tardía
Trastornos oculares		Visión borrosa			Midriasis
Trastornos del oído y del laberinto			Tinnitus		
Trastornos cardíacos		Taquicardia			Trastornos de conducción, arritmia
Trastornos		Hipotension	Bochornos		Hipertensión

Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10	Poco común ≥ 1/1 000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10 000 a < 1/1000	Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*
vasculares					
Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca	Estreñimiento, náuseas	Diarrea, dispepsia, vómito		Estomatitis aftosa, Dolor abdominal superior
Trastornos hepatobiliares					Ictericia
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		Hiperhidrosis	Sarpullido, prurito		Reacción de fotosensibilidad, Edema lingual, alopecia, urticaria
Trastornos renales y urinarios			Retención urinaria		
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas				Agrandamiento de los senos	Inflamación testicular, ginecomastia, galactorrea
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Fatiga	Astenia	Escalofríos	Síndrome de abstinencia, edema facial, hiperpirexia
Investigaciones		Aumento de peso			Aumento de la glucosa en sangre

* RAM identificadas post comercialización

Se han reportado las siguientes reacciones adversas con la administración de tricíclicos, pero sin causalidad asociada a doxepina: aumento de la libido, disminución de la glucosa en la sangre.

Frecuencia de las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) en estudios clínicos

Clasificación por órganos y sistemas	RAM (según el término preferido)	Frecuencia (%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	0.2
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	2.0
	Agitación	1.2
	Estado de confusión	0.6
	Disminución de la libido	0.06
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia	17.0
	Mareo	5.9
	Temblores	1.9
	Ataxia	1.0
	Parestesia	0.7
	Cefalea	0.7

Frecuencia de las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) en estudios clínicos

Clasificación por órganos y sistemas	RAM (según el término preferido)	Frecuencia (%)
	Trastorno extrapiramidal	0.06
Trastornos oculares	Visión borrosa	3.0
Trastornos auditivos y del laberinto	Tinnitus	0.2
Trastornos cardíacos	Taquicardia	2.6
Trastornos vasculares	Hipotensión	2.8
	Bochornos	0.1
Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca	15.0
	Estreñimiento	5.0
	Náuseas	1.5
	Diarrea	0.7
	Dispepsia	0.6
	Vómito	0.3
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis	2.0
	Sarpullido	0.5
	Prurito	0.2
Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria	0.9
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Agrandamiento de los senos	0.06
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga	5.0
	Astenia	0.4
	Escalofríos	0.06
Investigaciones	Aumento de peso	1.9

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450 (CYP) 2D6:

Doxepina, como otros antidepresivos tricíclicos (ATCs), es metabolizado por CYP2D6. Los inhibidores o sustratos de CYP2D6 (quinidina, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina [ISRSs]) pueden incrementar las concentraciones en plasma de ATCs al administrarse concomitantemente. El grado de la interacción depende de la variabilidad del efecto sobre CYP2D6 y del índice terapéutico del ATC. El significado clínico de esta interacción con doxepina no se ha evaluado sistemáticamente

Inhibidores de MAO:

Se han informado efectos secundarios severos, y aun casos de muerte, coincidiendo con el uso simultáneo de ciertos medicamentos y los inhibidores de la MAO. Por lo tanto, los inhibidores de la MAO deberán suspenderse cuando menos dos semanas antes del inicio cauteloso del tratamiento con doxepina. La duración de este período podrá variar dependiendo principalmente del inhibidor de la MAO que se haya estado utilizando, la duración de su administración y la dosis a la que fue empleado.

Alcohol:

Los pacientes deben ser advertidos de que la respuesta al alcohol puede potenciarse.

Guanetidina:

A dosis clínicas, por debajo de 150 mg diarios, doxepina puede administrarse simultáneamente con guanetidina y otros compuestos similares, sin que se bloquee el efecto hipotensor de estos últimos. Se ha reportado que dosis de 150 mg por día y superiores sí pueden bloquear el efecto antihipertensivo de dichos compuestos.

Cimetidina:

Se han informado fluctuaciones clínicamente significativas en las concentraciones séricas de varios antidepresivos tricíclicos durante el "estado estable", cuando se ha administrado cimetidina simultáneamente. La administración concomitante de dicho fármaco ha producido también síntomas anticolinérgicos severos (por ejemplo, resequedad de boca severa, retención urinaria y visión borrosa), asociados con una elevación de los niveles séricos de los antidepresivos tricíclicos. Además, se ha informado la presencia de niveles séricos de antidepresivos tricíclicos por encima de los esperables, en pacientes que reciben tratamiento simultáneo con cimetidina. Se ha reportado que la suspensión de cimetidina ha producido, una reducción en los niveles séricos del "estado estable" de los antidepresivos tricíclicos, interfiriendo con el efecto terapéutico de los mismos.

Tolazamida:

Se ha informado un caso severo de hipoglucemia, 11 días después de añadir doxepina (75 mg/día) a un paciente diabético no insulino-dependiente mantenido con tolazamida (1 g/día).

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

A la fecha no hay datos disponibles.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Se han hecho estudios de reproducción en ratas, conejos y monos, sin haberse encontrado ninguna evidencia de daño a los fetos. No se conoce la aplicabilidad de ello a los humanos.

Se observó una reducción en la tasa de concepción cuando se aparearon ratas macho a las cuales administró doxepina a dosis de 25 mg/kg/día por 7 meses con ratas hembra a las cuales se administró doxepina a dosis de 25 mg/kg/día por 14 días antes del apareamiento. No hubo efectos sobre la tasa de concepción a 5 mg/kg/día.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: oral

Para la mayoría de los enfermos con un padecimiento entre leve y moderado, se recomienda la dosis inicial de 75 mg. La dosis se podrá aumentar o disminuir posteriormente, a intervalos apropiados y de acuerdo con la respuesta individual. La dosis óptima usualmente va de 75 mg/día a 150 mg/día. En pacientes más gravemente enfermos, se pueden necesitar dosis mayores con incrementos graduales subsecuentes, hasta alcanzar 300 mg/día en caso necesario. Rara vez se consigue efecto terapéutico adicional elevando la dosis más de 300 mg/día.

Los enfermos con síntomas muy leves o con las manifestaciones emocionales que acompañan a los padecimientos orgánicos, suelen requerir dosis más bajas. Algunos de ellos se han controlado con dosis tan bajas como 25 a 50 mg/día.

La dosis diaria total de doxepina se puede administrar en una sola o varias tomas al día. Cuando se emplea una dosis diaria, la cantidad máxima que puede administrarse es de 150 mg, que se podrá administrar a la hora de acostarse.

Uso en pacientes de edad avanzada

Se requiere una reducción de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad

La doxepina no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad (*Ver sección Precauciones generales*).

Uso en pacientes con deterioro de la función hepática

Puede requerirse reducción de la dosificación en pacientes con deterioro hepático.

Uso en pacientes con insomnio o que experimentan somnolencia

En pacientes en los que el insomnio es un síntoma problemático, se recomienda que la dosis diaria total se divida de modo que se administre una proporción mayor en la dosis vespertina; de manera alternativa, si se experimenta somnolencia como efecto secundario del tratamiento, la doxepina se puede administrar en este régimen o puede reducirse la dosis.

Uso en pacientes que experimenten efectos anticolinérgicos

Se han informado efectos anticolinérgicos que incluyen sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento y retención urinaria (ver sección **Reacciones adversas**). Si no ceden con la terapia continua, o si se vuelven graves, puede ser necesario reducir la dosis.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Síntomas y signos

1. Leves: somnolencia, estupor, visión borrosa y excesiva resequead de la boca.
2. Severos: depresión respiratoria, hipotensión, coma, convulsiones, taquicardia y arritmias cardíacas.

También: retención urinaria (atonía vesical), disminución de la motilidad intestinal (íleo paralítico), hipertermia (o hipotermia), hipertensión, dilatación pupilar, reflejos hiperactivos.

Han sido reportadas muertes provocadas por sobredosis de doxepina.

Manejo y tratamiento:

1. Leves: por lo general, sólo es necesario la observación incluyendo el monitoreo con electrocardiograma y tratamiento de apoyo. Diálisis y diuresis forzada generalmente no son útiles en el manejo de la sobredosis debido a la elevada unión de doxepina con el tejido y las proteínas.
2. Severos: el manejo médico de la sobredosis grave de doxepina consiste en un tratamiento intensivo de apoyo. Si es posible, se recomienda contactar de inmediato un centro especializado en tratar la intoxicación. Puede ser necesario durante varios días el monitoreo con electrocardiograma, ya que se han informado recaídas después de una recuperación aparente. Por lo regular, no son útiles la diálisis y la diuresis forzada para tratar la sobredosis, debido a la elevada unión de doxepina a las proteínas y a los tejidos.

15. PRESENTACIONES

Caja con frasco con 20 cápsulas de 25 mg e instructivo anexo.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica que podrá surtirse en tres ocasiones con una vigencia de 6 meses.

No se deje al alcance de los niños.

Léase instructivo anexo.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

ó a la línea Pfizer 01800 401 2002.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.

Km. 63 Carretera México-Toluca

Zona Industrial, C.P. 50140

Toluca, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

® Marca Registrada

Reg. Número: 71942 SSA III

Clave de IPP: 143300415D0243

Fecha de aprobación: 3 de Agosto del 2015.

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Lluvia De Gante
Fecha de elaboración:	09Oct13
Médico que revisó y aprobó:	Alejandro Nenclares
Fecha de Aprobación:	16Oct13
Referencia:	CDS 3 (09Ago13)
Motivo y descripción del cambio:	Actualización del CDS en las secciones Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia, Reacciones secundarias y adversas, Precauciones en relación con efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad, Dosis y vía de administración y Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Sinequan®
Doxepina
Cápsulas
25 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Sinequan®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Doxepina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cápsulas

Cada cápsula contiene:

Clorhidrato de doxepina equivalente a	25 mg
de doxepina	1 cápsula
Excipiente cbp	

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Antidepresivo tricíclico

Doxepina es un agente psicoterapéutico seguro y eficaz para el tratamiento de pacientes con:

5. Trastornos psiconeuróticos, en los cuales la depresión y la ansiedad son síntomas prominentes.
6. Neurosis de ansiedad, acompañada o no de síntomas somáticos; depresión reactiva; cuadros mixtos de ansiedad, depresión y pacientes con alcoholismo con ansiedad y/o depresión.
7. Depresiones psicóticas, incluyendo depresión endógena, melancolía involucional, depresión senil, depresión post parto y reacciones maniaco-depresivas durante la fase depresiva.
8. Los síntomas blanco que responden al tratamiento incluyen: ansiedad, depresión, tensión, aprensión, agitación, trastornos somáticos funcionales, insomnio, pérdida de interés, sentimientos de culpa, retraso psicomotor e hipocondriasis.

La doxepina se puede utilizar con beneficio en los casos en que los síntomas son de corta o larga duración antes del tratamiento y en pacientes con un amplio rango de intensidad de la enfermedad.

Al igual que con otros agentes psicoterapéuticos, el grado y comienzo de respuesta varían en cada paciente. Los pacientes pueden experimentar una respuesta favorable a los pocos días después de iniciada la terapia, mientras que otros pueden no responder por dos o más semanas. El efecto anti ansiedad es evidente aparente antes del efecto antidepresivo. El efecto antidepresivo óptimo puede no ser evidente durante 2 a 3 semanas.

5. CONTRAINDICACIONES

Doxepina está contraindicado en los individuos que han mostrado hipersensibilidad a ATC (antidepresivos tricíclicos), doxepina o a alguno de los ingredientes inactivos de la fórmula.

Doxepina también está contraindicado en pacientes con glaucoma o una tendencia a retención urinaria. Estos trastornos deben descartarse, sobre todo en pacientes de edad avanzada.

6. PRECAUCIONES GENERALES

General:

El tratamiento de una dosis diaria de doxepina en pacientes con enfermedad intercurrente o en pacientes que toman otras medicaciones debe de ser ajustado cuidadosamente. Esto es especialmente importante en pacientes que están recibiendo otros medicamentos con efectos anticolinérgicos. Puede ser necesario reducir la dosis o agregar un tranquilizante mayor al régimen terapéutico, si ocurren síntomas de psicosis o un cambio a sintomatología de tipo maníaco.

El uso de doxepina en un régimen de dosificación de una vez al día en pacientes de edad avanzada debe ser ajustado cuidadosamente en base a la condición del paciente.

Debe advertirse a los pacientes que con el uso de este medicamento puede presentarse somnolencia (*ver sección Dosis y vía de administración*).

La ingesta de alcohol puede aumentar el riesgo inherente de una sobredosificación de doxepina, ya sea intencional o accidental. Esto es especialmente importante en los pacientes que pudieran usar alcohol excesivamente.

Debe tenerse precaución con el uso de doxepina en pacientes con enfermedad cardiovascular severa, insuficiencia renal y/o hepática.

Uso en niños y adolescentes menores a 18 años de edad:

Doxepina no debe emplearse en el tratamiento de niños y adolescentes con menos de 18 años de edad. Los comportamientos relacionados con el suicidio (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de oposición y enojo) se observaron con más frecuencia en los estudios clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos comparado con aquéllos tratados con placebo. Si, con base en las necesidades clínicas, sin embargo se toma la decisión de iniciar el tratamiento, el paciente debe ser cuidadosamente monitoreado por la aparición de síntomas suicidas. Además, no se tienen datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes con relación al crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y conductual.

Uso en adultos jóvenes (18 – 25 años de edad):

Un análisis adicional de datos acumulados de antidepresivos actualmente disponibles mostró un aumento en el riesgo de pensamiento y comportamiento suicida cuando se comparó con placebo en adultos jóvenes que participaron en estudios a corto plazo de trastorno depresivo mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos. Actualmente, los datos no son suficientes para cuantificar un aumento en el riesgo de pensamiento y comportamiento suicidas asociados con el tratamiento de doxepina. Sin embargo, cualquier persona que considere el uso de doxepina en adultos jóvenes debe balancear este riesgo potencial con la necesidad clínica.

Suicidio/ pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

La depresión está asociada con un aumento en el riesgo de pensamientos suicidas, auto lesión, y suicidio (eventos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que ocurre una remisión significativa. Ya que puede no ocurrir una mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe monitorear estrechamente a los pacientes hasta que dicha mejoría ocurra.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y usar maquinaria:

Deberá advertirse a los pacientes que puede ocurrir somnolencia con el medicamento y por lo tanto existe riesgo al conducir automóvil o manejar maquinaria peligrosa mientras se esté tomando este medicamento.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Doxepina atraviesa la barrera placentaria. Debido a que no existe experiencia en estudios clínicos de mujeres embarazadas que hayan recibido este medicamento, no se ha establecido su seguridad en esta etapa.

Lactancia

Datos limitados indican que doxepina y su metabolito activo desmetil doxepina son excretados en la leche materna. Se ha informado de apnea y somnolencia en infantes lactantes cuyas madres estaban tomando doxepina. Debido al potencial para los efectos adversos para el niño lactante no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con doxepina.

Fertilidad

Se observó disminución en la fertilidad en ratas a las que se administró doxepina (ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad).

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10	Poco común ≥ 1/1 000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10 000 a < 1/1000	Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático					Agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia, púrpura
Trastornos endocrinos					Secreción inapropiada de la hormona antidiurética
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Pérdida del apetito		
Trastornos psiquiátricos		Agitación, insomnio	Estado de confusión	Disminución de la libido	Alucinaciones, desorientación
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia	Mareo, Temblores,	Parestesia, cefalea	Trastorno extrapiramidal	Hipoestesia, disgeusia,

Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10	Poco común ≥ 1/1 000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10 000 a < 1/1000	Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*
		ataxia			convulsiones, discinecia tardía
Trastornos oculares		Visión borrosa			Midriasis
Trastornos del oído y del laberinto			Tinnitus		
Trastornos cardíacos		Taquicardia			Trastornos de conducción, arritmia
Trastornos vasculares		Hipotension	Bochornos		Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca	Estreñimiento, náuseas	Diarrea, dispepsia, vómito		Estomatitis aftosa, Dolor abdominal superior
Trastornos hepatobiliares					Ictericia
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		Hiperhidrosis	Sarpullido, prurito		Reacción de fotosensibilidad, Edema lingual, alopecia, urticaria
Trastornos renales y urinarios			Retención urinaria		
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas				Agrandamiento de los senos	Inflamación testicular, ginecomastia, galactorrea
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Fatiga	Astenia	Escalofríos	Síndrome de abstinencia, edema facial, hiperpirexia
Investigaciones		Aumento de peso			Aumento de la glucosa en sangre

* RAM identificadas post comercialización

Se han reportado las siguientes reacciones adversas con la administración de tricíclicos, pero sin causalidad asociada a doxepina: aumento de la libido, disminución de la glucosa en la sangre.

Frecuencia de las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) en estudios clínicos

Clasificación por órganos y sistemas	RAM (según el término preferido)	Frecuencia (%)
--------------------------------------	----------------------------------	----------------

Frecuencia de las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) en estudios clínicos

Clasificación por órganos y sistemas	RAM (según el término preferido)	Frecuencia (%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	0.2
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	2.0
	Agitación	1.2
	Estado de confusión	0.6
	Disminución de la libido	0.06
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia	17.0
	Mareo	5.9
	Temblores	1.9
	Ataxia	1.0
	Parestesia	0.7
	Cefalea	0.7
	Trastorno extrapiramidal	0.06
Trastornos oculares	Visión borrosa	3.0
Trastornos auditivos y del laberinto	Tinnitus	0.2
Trastornos cardíacos	Taquicardia	2.6
Trastornos vasculares	Hipotensión	2.8
	Bochornos	0.1
Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca	15.0
	Estreñimiento	5.0
	Náuseas	1.5
	Diarrea	0.7
	Dispepsia	0.6
	Vómito	0.3
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis	2.0
	Sarpullido	0.5
	Prurito	0.2
Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria	0.9
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Agrandamiento de los senos	0.06
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga	5.0
	Astenia	0.4
	Escalofríos	0.06
Investigaciones	Aumento de peso	1.9

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450 (CYP) 2D6:

Doxepina, como otros antidepresivos tricíclicos (ATCs), es metabolizado por CYP2D6. Los inhibidores o sustratos de CYP2D6 (quinidina, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina [ISRSs]) pueden incrementar las concentraciones en plasma de ATCs al administrarse concomitantemente. El grado de la interacción depende de la variabilidad del efecto sobre CYP2D6 y del índice terapéutico del ATC. El significado clínico de esta interacción con doxepina no se ha evaluado sistemáticamente

Inhibidores de MAO:

Se han informado efectos secundarios severos, y aun casos de muerte, coincidiendo con el uso simultáneo de ciertos medicamentos y los inhibidores de la MAO. Por lo tanto, los inhibidores de la MAO deberán suspenderse cuando menos dos semanas antes del inicio cauteloso del tratamiento con doxepina. La duración de este período podrá variar dependiendo principalmente del inhibidor de la MAO que se haya estado utilizando, la duración de su administración y la dosis a la que fue empleado.

Alcohol:

Los pacientes deben ser advertidos de que la respuesta al alcohol puede potenciarse.

Guanetidina:

A dosis clínicas, por debajo de 150 mg diarios, doxepina puede administrarse simultáneamente con guanetidina y otros compuestos similares, sin que se bloquee el efecto hipotensor de estos últimos. Se ha reportado que dosis de 150 mg por día y superiores sí pueden bloquear el efecto antihipertensivo de dichos compuestos.

Cimetidina:

Se han informado fluctuaciones clínicamente significativas en las concentraciones séricas de varios antidepresivos tricíclicos durante el "estado estable", cuando se ha administrado cimetidina simultáneamente. La administración concomitante de dicho fármaco ha producido también síntomas anticolinérgicos severos (por ejemplo, resequedad de boca severa, retención urinaria y visión borrosa), asociados con una elevación de los niveles séricos de los antidepresivos tricíclicos. Además, se ha informado la presencia de niveles séricos de antidepresivos tricíclicos por encima de los esperables, en pacientes que reciben tratamiento simultáneo con cimetidina. Se ha reportado que la suspensión de cimetidina ha producido, una reducción en los niveles séricos del "estado estable" de los antidepresivos tricíclicos, interfiriendo con el efecto terapéutico de los mismos.

Tolazamida:

Se ha informado un caso severo de hipoglucemia, 11 días después de añadir doxepina (75 mg/día) a un paciente diabético no insulino-dependiente mantenido con tolazamida (1 g/día).

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Se han hecho estudios de reproducción en ratas, conejos y monos, sin haberse encontrado ninguna evidencia de daño a los fetos. No se conoce la aplicabilidad de ello a los humanos.

Se observó una reducción en la tasa de concepción cuando se aparearon ratas macho a las cuales administró doxepina a dosis de 25 mg/kg/día por 7 meses con ratas hembra a las cuales se administró doxepina a dosis de 25 mg/kg/día por 14 días antes del apareamiento. No hubo efectos sobre la tasa de concepción a 5 mg/kg/día.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: oral

Para la mayoría de los enfermos con un padecimiento entre leve y moderado, se recomienda la dosis inicial de 75 mg. La dosis se podrá aumentar o disminuir posteriormente, a intervalos apropiados y de acuerdo con la respuesta individual. La dosis óptima usualmente va de 75 mg/día a 150 mg/día. En pacientes más gravemente enfermos, se pueden necesitar dosis mayores con incrementos graduales subsecuentes, hasta alcanzar 300 mg/día en caso necesario. Rara vez se consigue efecto terapéutico adicional elevando la dosis más de 300 mg/día.

Los enfermos con síntomas muy leves o con las manifestaciones emocionales que acompañan a los padecimientos orgánicos, suelen requerir dosis más bajas. Algunos de ellos se han controlado con dosis tan bajas como 25 a 50 mg/día.

La dosis diaria total de doxepina se puede administrar en una sola o varias tomas al día. Cuando se emplea una dosis diaria, la cantidad máxima que puede administrarse es de 150 mg, que se podrá administrar a la hora de acostarse.

Uso en pacientes de edad avanzada

Se requiere una reducción de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad

La doxepina no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad (*Ver sección Precauciones generales*).

Uso en pacientes con deterioro de la función hepática

Puede requerirse reducción de la dosificación en pacientes con deterioro hepático.

Uso en pacientes con insomnio o que experimentan somnolencia

En pacientes en los que el insomnio es un síntoma problemático, se recomienda que la dosis diaria total se divida de modo que se administre una proporción mayor en la dosis vespertina; de manera alternativa, si se experimenta somnolencia como efecto secundario del tratamiento, la doxepina se puede administrar en este régimen o puede reducirse la dosis.

Uso en pacientes que experimenten efectos anticolinérgicos

Se han informado efectos anticolinérgicos que incluyen sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento y retención urinaria (ver sección **Reacciones adversas**). Si no ceden con la terapia continua, o si se vuelven graves, puede ser necesario reducir la dosis.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Síntomas y signos

3. Leves: somnolencia, estupor, visión borrosa y excesiva resequedad de la boca.
4. Severos: depresión respiratoria, hipotensión, coma, convulsiones, taquicardia y arritmias cardíacas.

También: retención urinaria (atonía vesical), disminución de la motilidad intestinal (íleo paralítico), hipertermia (o hipotermia), hipertensión, dilatación pupilar, reflejos hiperactivos.

Han sido reportadas muertes provocadas por sobredosis de doxepina.

Manejo y tratamiento:

3. Leves: por lo general, sólo es necesario la observación incluyendo el monitoreo con electrocardiograma y tratamiento de apoyo. Diálisis y diuresis forzada generalmente no son útiles en el manejo de la sobredosis debido a la elevada unión de doxepina con el tejido y las proteínas.
4. Severos: el manejo médico de la sobredosis grave de doxepina consiste en un tratamiento intensivo de apoyo. Si es posible, se recomienda contactar de inmediato un centro especializado en tratar la intoxicación. Puede ser necesario durante varios días el monitoreo con electrocardiograma, ya que se han informado recaídas después de una recuperación aparente. Por lo regular, no son útiles la diálisis y la

diuresis forzada para tratar la sobredosis, debido a la elevada unión de doxepina a las proteínas y a los tejidos.

13. PRESENTACIONES

Caja con frasco con 20 cápsulas de 25 mg e instructivo anexo.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica que podrá surtirse en tres ocasiones con una vigencia de 6 meses.

No se deje al alcance de los niños.

Léase instructivo anexo.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com
ó a la línea Pfizer 01800 401 2002.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km. 63 Carretera México-Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140
Toluca, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

® Marca Registrada
Reg. Número: 71942 SSA III

Clave de IPP: 143300415D0243
Fecha de aprobación: 3 de Agosto del 2015

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Lluvia De Gante
Fecha de elaboración:	09Oct13
Médico que revisó y aprobó:	Alejandro Nenclares
Fecha de Aprobación:	16Oct13
Referencia:	CDS 3 (09Ago13)
Motivo y descripción del cambio:	Actualización del CDS en las secciones Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia, Reacciones secundarias y adversas, Precauciones en relación con efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad, Dosis y vía de administración y Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental.