

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

PrDOXEPIN

Capsules de doxépine

10 MG, 25 MG, 50 MG, 75 MG, 100 MG et 150 mg de doxépine
Norme maison

ANTIDÉPRESSEUR ET ANXIOLYTIQUE

AA Pharma Inc.
1165 Creditstone Road, Unit 1
Vaughan, Ontario
L4K 4N7

Date de Préparation:
29 decembre 2017

Numéro de contrôle: 211196

MODE D'ACTION

DOXEPIIN est un agent psychotrope doté de propriétés antidépressives et anxiolytiques. DOXEPIIN a également des propriétés sédatives et anticholinergiques, et son administration aux doses se situant à la limite supérieure de la fourchette posologique entraîne des effets inhibiteurs sur les récepteurs adrénergiques périphériques. Les études des électroencéphalogrammes menées chez l'humain indiquent que l'emploi de DOXEPIIN entraîne une réduction de l'amplitude, une variabilité de l'amplitude et une intensification des rythmes delta, thêta et des ondes de fréquence allant de 24 à 35 cycles par seconde.

Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative standard et croisée en deux phases a été menée chez des volontaires masculins en bonne santé et à jeun. Les résultats observés chez les 37 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans les tableaux suivants. La vitesse et le degré d'absorption de la doxépine ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique de 150 mg (1 capsule de 150 mg) d'APO-DOXEPIIN (chlorhydrate de doxépine) (Apotex Inc.) et d'une capsule de 150 mg de Sinequan

(desméthyl doxépine) (Pfizer Inc.).

| Doxépine (_1 x 150_mg) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %) | | | | |
|---|----------------------|-------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| Paramètre | Substance à l'étude* | Substance de référence† | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % (%) |
| ASC _t (ng•h/mL) | 380 485 (62) | 392 495 (66) | 97 | 87 à 107 |
| ASC _i (ng•h/mL) | 441 539 (59) | 450 564 (69) | 98 | 90 à 107 |
| C _{max} (ng/mL) | 39,3 46,7 (53) | 43,4 53,9 (71) | 91 | 80 à 104 |
| T _{max} § (h) | 2,32 (0,92) | 2,19 (0,99) | | |
| T _{1/2} § (h) | 12,6 (6,6) | 11,9 (6,1) | | |
| * Apo-Doxepin (doxépine) en capsules à 150 mg (Apotex Inc.) | | | | |

† Les capsules Sinequan (desméthyl doxépine) à 150 mg (Pfizer Inc.) ont été achetées au Canada.

§ Exprimé(e) sous forme de moyenne arithmétique (coefficient de variation en %) seulement.

INDICATIONS

En raison de ses effets antidépresseurs et anxiolytiques, l'administration de DOXEPIN (chlorhydrate de doxépine) s'est révélée utile dans le traitement médicamenteux des cas suivants :

1. chez les patients atteints de psychonévrose accompagnée de réactions anxieuses, dépressives ou les deux réunies:

Névrose d'angoisse associée à un trouble de somatisation;

Alcoolisme accompagné d'anxiété, de dépression ou les deux réunies.

2. dépression psychotique, y compris la maladie bipolaire (de type dépressif) et la mélancolie d'involution.

UTILISATION CLINIQUE

Des essais cliniques comparatifs ont permis de confirmer que DOXEPIN (chlorhydrate de doxépine) est un agent psychotrope efficace, doté de propriétés antidépresseurs et anxiolytiques. DOXEPIN s'est révélé utile pour soulager l'anxiété manifeste chez les patients atteints de névrose, y compris ceux qui présentent des manifestations somatiques. Il s'est également révélé utile en présence de dépression névrotique, y compris la dépression compliquée d'anxiété. On rapporte que des patients atteints de dépression endogène ou psychotique, dont la maladie bipolaire (de type dépressif), et de mélancolie d'involution ont réagi favorablement au traitement par DOXEPIN. Employé en tant que mesure d'appoint, l'administration de DOXEPIN semble bénéfique chez certains patients alcooliques manifestant des réactions anxieuses et dépressives chroniques.

À l'instar de la plupart des agents psychotropes, DOXEPIN peut être bénéfique chez certains patients atteints des troubles susmentionnés qui ne répondent pas à d'autres médicaments appropriés. Chez le patient atteint de psychonévrose, le chlorhydrate de doxépine a amené une réduction significative des symptômes suivants : anxiété, tension, humeur dépressive, troubles somatiques, sentiments de culpabilité, insomnie, peurs, appréhension et inquiétude. Ses effets anxiolytiques se font sentir rapidement, tandis que l'effet antidépresseur met plus de temps à se manifester, soit habituellement après au moins dix jours de traitement.

CONTRE-INDICATIONS

DOXEPIIN (chlorhydrate de doxépine) est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la doxépine ou à d'autres composés de la classe des dibenzoxépines.

L'emploi de DOXEPIIN est déconseillé chez l'enfant, étant donné que son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies dans ce groupe d'âge.

En raison de son activité anticholinergique, doxépine ne doit pas être administré aux patients ayant des antécédents de glaucome, d'élévation de la pression intraoculaire ou de rétention urinaire.

L'emploi des antidépresseurs tricycliques (ATC) est généralement contre-indiqué pendant la période qui suit immédiatement un infarctus du myocarde et en présence d'insuffisance cardiaque aiguë, de même qu'en présence d'antécédents de dyscrasie sanguine et d'hépatopathie grave.

DOXEPIIN ne doit pas être administré en même temps qu'un inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO), car une telle association peut entraîner un syndrome d'hyperstimulation sympathique. Il faut cesser l'emploi de tout inhibiteur de la MAO au moins deux semaines avant d'entreprendre le traitement par doxépine.

MISES EN GARDE

L'administration d'ATC, surtout à fortes doses, peut entraîner une tachycardie sinusale, des altérations du temps de conduction et des arythmies. Quelques cas de mort subite ont été rapportés chez des patients atteints de troubles cardiovasculaires. On a également fait état de cas d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral liés à l'emploi d'ATC. Il faut donc administrer DOXEPIIN (chlorhydrate de doxépine) avec extrême prudence aux patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou présentant une instabilité circulatoire, ainsi qu'aux patients âgés. Dans de tels cas, il faut commencer le traitement à faible dose et augmenter peu à peu cette dernière – au besoin seulement et si la prise de doses plus fortes est tolérée – et il faut surveiller étroitement l'état du patient peu importe la dose administrée.

Comme les ATC sont réputés pour abaisser le seuil convulsif, doxépine doit être employé avec prudence en présence d'antécédents de troubles convulsifs. L'administration simultanée de

doxépine et d'électrochocs peut être risquée, aussi faut-il limiter cette association thérapeutique aux cas qui en ont absolument besoin.

Le traitement par DOXEPIN exige une surveillance étroite de l'état de tout patient atteint d'hyperthyroïdie ou qui reçoit des hormones thyroïdiennes, en raison du risque de toxicité cardiovasculaire qu'il comporte dans ces situations. Pris à des doses excédant 150 mg/jour, SINEQUAN peut bloquer l'effet antihypertenseur de la guanéthidine et des composés apparentés.

Grossesse et allaitement – L'innocuité de DOXEPIN pendant la grossesse et l'allaitement n'ayant pas été établie, cet agent ne doit pas être administré aux femmes en âge de procréer ni aux mères qui allaitent, à moins que le médecin juge que les avantages possibles pour la patiente l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus ou le nourrisson.

PRÉCAUTIONS

Étant donné le risque de somnolence lié à l'emploi de doxépine, il faut conseiller à tout patient de s'abstenir de conduire un véhicule ou de se livrer à des activités qui exigent de la vigilance et une bonne coordination, jusqu'à ce que sa réponse au traitement ait été bien établie.

Il faut avertir le patient que l'emploi de DOXEPIN peut potentialiser les effets d'autres substances qui agissent sur le système nerveux central (SNC), comme l'alcool, les barbituriques et d'autres déprimeurs du SNC.

Chez le patient gravement déprimé, le risque de suicide peut persister jusqu'à ce que la rémission devienne notable. En pareil cas, il convient donc de surveiller étroitement le patient pendant toute la durée du traitement et de considérer l'éventuelle nécessité d'une hospitalisation. Ce type de patient ne doit pas avoir facilement accès à une grande quantité de DOXEPIN.

Les ATC peuvent déclencher ou aggraver les manifestations psychotiques chez les personnes atteintes de schizophrénie, ou les épisodes d'hypomanie ou de manie chez les patients atteints de maladie bipolaire. Cette situation peut exiger une réduction de dose, l'abandon du traitement, l'administration d'un antipsychotique ou plusieurs de ces mesures réunies.

Les ATC peuvent également entraîner des cas d'iléus paralytique, surtout chez les personnes

âgées et les patients hospitalisés. Il convient donc de prendre les mesures appropriées en présence de constipation.

L'administration simultanée de DOXEPIN et d'agents anticholinergiques ou sympathomimétiques exige une surveillance étroite de l'état du patient et l'adaptation minutieuse des posologies.

Il faut suspendre l'emploi de DOXEPIN avant la réalisation d'une intervention chirurgicale non urgente et pendant aussi longtemps que les circonstances cliniques le permettent.

DOXEPIN doit être administré avec prudence en présence d'atteinte fonctionnelle hépatique ou d'antécédents de lésions hépatiques ou de dyscrasie sanguine. Il faut effectuer périodiquement des numérations globulaires et des épreuves fonctionnelles hépatiques si le patient reçoit le chlorhydrate de doxépine à fortes doses ou sur une longue période.

Substances métabolisées par l'intermédiaire de l'isoenzyme (CYP) 2D6 du cytochrome P450 : comme les autres ATC, DOXEPIN est métabolisé par l'intermédiaire de la CYP 2D6.

L'administration simultanée d'un ATC et d'inhibiteurs ou de substrats de cette isoenzyme (p. ex., la quinidine, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine [ISRS]) peut donc se traduire par l'augmentation de la concentration plasmatique de l'ATC. L'importance de l'interaction dépend de la variabilité de l'effet sur la CYP 2D6 et de l'indice thérapeutique de l'ATC employé. La portée clinique de cette interaction avec le chlorhydrate de doxépine n'a pas été systématiquement évaluée.

Cimétidine : on a rapporté que la cimétidine occasionne des fluctuations cliniquement significatives de la concentration sérique à l'état d'équilibre de divers ATC. De graves manifestations anticholinergiques (p. ex., sécheresse buccale extrême, rétention urinaire et vision trouble) ont été liées à l'élévation du taux sérique d'ATC consécutive à la mise en route du traitement par la cimétidine. De plus, on a observé des taux d'ATC plus élevés que prévu chez des patients qui recevaient simultanément de la cimétidine. D'après certains rapports, l'abandon de la cimétidine amène une baisse du taux sérique d'ATC à l'état d'équilibre et porte atteinte aux effets du traitement par ATC.

EFFETS INDÉSIRABLES

Bien que certains des effets indésirables énumérés dans la liste qui suit n'aient pas été observés chez les patients qui recevaient DOXEPIN (chlorhydrate de doxépine), le médecin qui prescrit

DOXEPIN doit considérer la possibilité de survenue de chacune de ces réactions, étant donné la parenté pharmacologique entre les ATC.

Effets sur le comportement : somnolence, fatigue, excitation, agitation, impatience, insomnie, cauchemars, hypomanie, anxiété, confusion, désorientation, troubles de la concentration, idées délirantes, hallucinations et activation d'une psychose latente.

Système nerveux : convulsions, altérations du tracé électro-encéphalographique, étourdissements, tremblements, manifestations extrapyramidales, engourdissement, picotements, paresthésies des membres, neuropathie périphérique, bourdonnement d'oreilles, syndrome d'antidiurèse inappropriée, ataxie et dyskinésie tardive.

Appareil cardiovasculaire : hypotension, hypertension, tachycardie, palpitations cardiaques. Effets rapportés chez des patients atteints de troubles cardiovasculaires qui recevaient d'autres ATC : effet stabilisant de membrane (« quinidine-like ») et autres altérations réversibles de l'électrocardiogramme (ECG) telles qu'aplatissement ou inversion de l'onde T, bloc de branche, sous-décalage du segment ST, prolongation du temps de conduction et pause cardiaque, arythmies, bloc cardiaque, fibrillation, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et mort subite.

Système nerveux autonome : sécheresse buccale, vision trouble, troubles de l'accommodation, mydriase, constipation, congestion nasale, retard de la miction, adénite sublinguale, iléus paralytique, rétention urinaire, dilatation des voies urinaires, déclenchement d'un glaucome latent ou aggravation d'un glaucome existant et vertige.

Système endocrinien : augmentation ou baisse de la libido, impuissance, irrégularité menstruelle, tuméfaction testiculaire, hypertrophie mammaire et galactorrhée chez la femme, gynécomastie chez l'homme, et élévation ou baisse de la glycémie.

Réactions allergiques ou toxiques : prurit, éruption cutanée, photosensibilité, œdème, fièvre médicamenteuse, leucopénie, urticaire, pétéchies, ictère par obstruction et hypoplasie médullaire, y compris agranulocytose, éosinophilie, purpura et thrombocytopénie.

Appareil digestif : nausées, douleurs épigastriques, vomissements, flatulences, douleurs abdominales, diarrhée, altération de la perception gustative, stomatite.

Effets divers : faiblesse, frissons, bouffées vasomotrices, céphalées, gain ou perte de poids, augmentation de l'appétit, anorexie, transpiration profuse, pollakiurie, larmoiements, alopecie, tuméfaction des glandes parotides, langue noire pileuse, hépatite, exacerbation de l'asthme et hyperpyrexie (traitement d'association avec la chlorpromazine).

Symptômes de sevrage : l'abandon soudain du traitement par ATC après un emploi de longue durée peut occasionner des nausées, des céphalées et des malaises. Ces symptômes ne sont pas un signe de pharmacodépendance.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée du médicament, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

Symptômes : Une somnolence exagérée entraînant des altérations bénignes de la conscience, voire un état de non-réactivité, peut constituer le premier signe d'un surdosage. Cependant, il est plus probable que le surdosage de DOXEPIN (chlorhydrate de doxépine) se manifeste par une agitation psychomotrice croissante et des convulsions menant à l'apnée et au coma. Les altérations de l'ECG (élargissement du complexe QRS et anomalies de l'onde T) tendent à se manifester tardivement et ne s'accompagnent pas toujours de modifications des paramètres hémodynamiques cardiovasculaires.

Traitement : En général, le traitement du surdosage doit viser la suppression des symptômes et comprendre des mesures de soutien. Les arythmies cardiaques et l'atteinte du SNC constituent la plus grande menace liée au surdosage d'ATC et peuvent survenir soudainement, même si les premiers symptômes semblent bénins. Il faut donc hospitaliser et mettre sous étroite observation tout patient qui peut avoir ingéré une dose excessive de chlorhydrate de doxépine, surtout s'il s'agit

d'un enfant.

Si le patient est conscient, il convient de provoquer les vomissements, puis de pratiquer un lavage gastrique le plus rapidement possible, tout en prenant les précautions nécessaires pour éviter l'aspiration pulmonaire du contenu de l'estomac. Après le lavage, on peut administrer du charbon activé pour réduire l'absorption de la doxépine. Si le patient est comateux, il faut assurer la perméabilité des voies aériennes par intubation et entreprendre la ventilation assistée s'il y a lieu. Il ne faut pas oublier la possibilité de convulsions. Il convient de réduire au minimum toute stimulation externe afin de contrer la tendance aux convulsions. Si toutefois des convulsions surviennent, elles peuvent céder au traitement anticonvulsivant standard; cependant, on doit éviter l'emploi de barbituriques puisqu'ils comportent un risque de potentialisation de la dépression respiratoire – surtout chez l'enfant – d'aggravation de l'hypotension et de coma.

La surveillance par ECG dans une unité de soins intensifs est recommandée chez tout patient, surtout en présence d'anomalies à l'ECG, et doit être maintenue pendant plusieurs jours après la normalisation du rythme cardiaque. L'état physique et mental du patient qui a pris une dose toxique d'ATC peut demeurer instable pendant plusieurs jours parce que le taux du médicament reste longtemps trop élevé. Des cas de mort subite d'origine cardiaque se sont produits jusqu'à six jours après le surdosage avec d'autres antidépresseurs. Il semble exister une corrélation fiable entre la durée du complexe QRS sur le tracé ECG et la gravité du surdosage. Si le complexe QRS dure plus de 100 millisecondes n'importe quand au cours des 24 heures suivant le surdosage, il faut surveiller la fonction cardiaque par enregistrement continu pendant cinq ou six jours. Il ne faut recourir au traitement digitalique qu'avec une grande prudence en raison de ses effets sur la conduction cardiaque. Si une digitalisation rapide est nécessaire au traitement de l'insuffisance cardiaque, on doit administrer le cardiotonique avec un soin particulier.

Le traitement de l'état de choc nécessite l'application de mesures de soutien comme l'administration de solutés par voie intraveineuse et de corticostéroïdes, et l'apport d'oxygène. L'emploi d'agents vasopresseurs comme la norépinéphrine (mais pas l'épinéphrine) est rarement indiqué et on ne devrait y recourir qu'après mûre réflexion et en assurant une surveillance continue.

Il a été rapporté que l'administration lente de salicylate de physostigmine par voie intraveineuse permet de faire rétrocéder la plupart des effets anticholinergiques du surdosage d'ATC sur l'appareil

cardiovasculaire et le SNC. La posologie recommandée chez l'adulte s'établit à 1 ou 2 mg en injection intraveineuse très lente. Chez l'enfant, la dose initiale ne doit pas dépasser 0,5 mg et doit être adaptée à l'âge et à la réponse du jeune patient. Comme la physostigmine a une action de courte durée, il peut être nécessaire d'en répéter l'administration à intervalles de 30 à 60 minutes.

On a signalé des décès attribuables au surdosage d'ATC délibéré ou accidentel. Comme la propension au suicide est grande chez le patient déprimé, ce dernier peut tenter de mettre fin à sa vie par d'autres moyens pendant la convalescence qui suit le traitement du surdosage. En outre, il ne faut pas oublier que la prise simultanée d'autres médicaments est possible.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

L'optimisation de la dose quotidienne de DOXEPIN (chlorhydrate de doxépine) dépend de l'affection traitée et de la réponse du patient.

Certains patients répondent rapidement au traitement, alors que d'autres peuvent mettre deux semaines, voire plus, avant de réagir. La prise initiale de 25 mg 3 f.p.j. est recommandée dans la plupart des cas. Au besoin, on peut augmenter la dose par paliers de 25 mg à intervalles appropriés jusqu'à l'obtention d'une réponse thérapeutique. La fourchette des doses quotidiennes optimales s'étend habituellement de 100 à 150 mg. Dans certains cas, l'administration d'une dose quotidienne pouvant atteindre 300 mg peut être nécessaire, mais il est rarement plus avantageux de dépasser cette dose.

Chez les patients âgés, il est judicieux d'augmenter la dose avec encore plus de prudence et d'administrer une dose de départ plus faible.

Après l'obtention d'une réponse thérapeutique satisfaisante, il est généralement possible de réduire la dose tout en préservant l'effet souhaité.

En ce qui a trait au traitement d'entretien de la dépression, on peut administrer la dose quotidienne totale, qui peut atteindre 150 mg, en une seule prise par jour. Il convient d'obtenir cette dose par paliers (comme on l'explique précédemment) et de l'administrer au coucher de préférence. Comme la capsule dosée à 150 mg a été conçue pour le traitement d'entretien uniquement, il est déconseillé de l'employer en début de traitement.

PRÉSENTATION

Capsule DOXEPIN à 10 mg :

Chaque capsule de gélatine dure (rose et écarlate portant l'inscription « DX 10 ») contient du chlorhydrate de doxépine équivalant à 10 mg de doxépine sous forme de chlorhydrate de doxépine (11,3 mg). Offert en bouteilles de 100 capsules.

Capsule DOXEPIN à 25 mg :

Chaque capsule de gélatine dure (rose et bleu portant l'inscription « DX 25 ») contient du chlorhydrate de doxépine équivalant à 25 mg de doxépine sous forme de chlorhydrate de doxépine (28,3 mg). Offert en bouteilles de 100 capsules.

Capsule DOXEPIN à 50 mg :

Chaque capsule de gélatine dure (chair et rose portant l'inscription « DX 50 ») contient du chlorhydrate de doxépine équivalant à 50 mg de doxépine sous forme de chlorhydrate de doxépine (56,5 mg). Offert en bouteilles de 100 capsules.

Capsule DOXEPIN à 75 mg :

Chaque capsule de gélatine dure (chair et chair portant l'inscription « DX 75 ») contient du chlorhydrate de doxépine équivalant à 75 mg de doxépine sous forme de chlorhydrate de doxépine (84,8 mg). Offert en bouteilles de 100 capsules.

Capsule DOXEPIN à 100 mg :

Chaque capsule de gélatine dure (chair et bleu portant l'inscription « DX 100 ») contient du chlorhydrate de doxépine équivalant à 100 mg de doxépine sous forme de chlorhydrate de doxépine (113 mg). Offert en bouteilles de 100 capsules.

Capsule DOXEPIN à 150 mg :

Chaque capsule de gélatine dure (rose et rose portant l'inscription « DX 150 ») contient du chlorhydrate de doxépine équivalant à 150 mg de doxépine sous forme de chlorhydrate de doxépine (169,6 mg). Offert en bouteilles de 100 capsules.

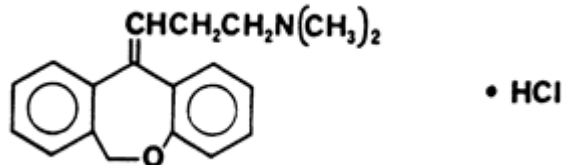
CHIMIE ET PHARMACOLOGIE

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : chlorhydrate de doxépine

Nom chimique : chlorhydrate de *N,N*-diméthyldibenz[*b,e*]oxépin-^{11(6H)}-*L*-propylamine

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{19}H_{21}NO \cdot HCl$

Masse moléculaire : 315,84 g/mol

Description : La doxépine est une poudre cristalline blanche qui dégage une légère odeur d'amine. Elle est soluble dans 1,5 mesure d'eau, dans 1 mesure d'éthanol (à 96 %) et dans 2 mesures de chloroforme. Son point de fusion se situe entre 185 °C et 191 °C.

Composition

En plus du chlorhydrate de doxépine, chaque capsule contient les ingrédients non médicinaux suivants : acide stéarique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, gélatine, lactose et silice colloïdale.

Capsule DOXEPIN à 10 mg :

Chaque capsule contient 10 mg de doxépine sous forme de chlorhydrate de doxépine (11,3 mg).

Chaque capsule à 10 mg contient les colorants suivants : bleu FD&C no 1, jaune D&C no 10, rouge D&C no 28, rouge D&C no 33, et rouge FD&C no 40.

Capsule DOXEPIN à 25 mg :

Chaque capsule contient 25 mg de doxépine sous forme de chlorhydrate de doxépine (28,3 mg).

Chaque capsule à 25 mg contient les colorants suivants : bleu FD&C no 1, rouge D&C no 28 et rouge FD&C no 40.

Capsule DOXEPIN à 50 mg :

Chaque capsule contient 50 mg de doxépine sous forme de chlorhydrate de doxépine (56,5 mg).

Chaque capsule à 50 mg contient les colorants suivants : bleu FD&C no 1, jaune D&C no 10, rouge D&C no 28 et rouge FD&C no 40.

Capsule DOXEPIN à 75 mg :

Chaque capsule contient 75 mg de doxépine sous forme de chlorhydrate de doxépine (84,8 mg).

Chaque capsule à 75 mg contient les colorants suivants : bleu FD&C no 1, jaune D&C no 10 et rouge D&C no 28.

Capsule DOXEPIN à 100 mg :

Chaque capsule contient 100 mg de doxépine sous forme de chlorhydrate de doxépine (113 mg).

Chaque capsule à 100 mg contient les colorants suivants : bleu FD&C no 1, jaune D&C no 10 et rouge D&C no 28.

Capsule DOXEPIN à 150 mg :

Chaque capsule contient 150 mg de doxépine sous forme de chlorhydrate de doxépine (169,6 mg).

Chaque capsule à 150 mg contient les colorants suivants : bleu FD&C no 1, rouge D&C no 28 et rouge FD&C no 40.

L'encre noire comestible sur chaque capsule contient les colorants non médicinaux suivants : bleu FD&C no 1, bleu FD&C no 2, gomme laque, jaune D&C no 10, oxyde de fer noir, propylèneglycol et rouge FD&C no 40.

Stabilité et recommandations concernant l'entreposage

CONSERVER À TEMPÉRATURE AMBIANTE, ENTRE 15 °C ET 30 °C.

La doxépine a plusieurs propriétés pharmacologiques en commun avec les ATC apparentés. Elle s'oppose à la sédation causée par la tétrabénazine, et son association avec cet agent entraîne un syndrome de « saut » chez le rat. En outre, la doxépine amène une inhibition et une rétrocession notables de l'hypothermie provoquée par la réserpine chez la souris, ainsi que la potentialisation et la prolongation de l'action stimulante des amphétamines. La doxépine bloque la capture, par le cœur du rat, de la norépinéphrine tritiée, et chez le chat anesthésié, elle potentialise et prolonge l'effet vasopresseur de la norépinéphrine, alors qu'elle réduit l'effet vasopresseur de l'épinéphrine. La contraction prolongée de la membrane nictitante en présence de doxépine peut également découler de la capture réduite de la norépinéphrine.

À l'instar des autres ATC, la doxépine ralentit l'activité électrique cérébrale chez le singe, prolonge le sommeil provoqué par l'hexobarbital chez la souris, et inhibe le comportement d'évitement conditionné chez le rat, sans toutefois supprimer les « réponses émotionnelles conditionnées ».

L'administration au rat et au chien d'une dose unique élevée, mais non mortelle, de doxépine entraîne plusieurs symptômes manifestes de dépression du SNC.

La doxépine entraîne la dilatation pupillaire chez la souris traitée par la réserpine et a un effet inhibiteur sur la mortalité liée à l'administration de méthacholine. Ces données sur l'action anticholinergique périphérique de la doxépine laissent supposer que les effets de cet agent se comparent à cet égard à ceux de l'imipramine, mais sont moins prononcés que ceux de l'amitriptyline.

La doxépine présente une action spasmolytique à large spectre dans l'iléus et la trachée isolées du cobaye, et les lambeaux aortiques de lapin. Elle s'oppose fortement à l'action de l'histamine et de la sérotonine dans les tissus isolés du cobaye, mais son action anticholinergique est relativement faible.

La doxépine amène une baisse de la pression de perfusion dans la patte postérieure du lapin et a également un effet vasodilatateur chez le chien. Chez le lapin, elle entraîne des modifications de l'ECG semblables à celles qu'on attribue à l'effet stabilisant de membrane («quinidine-like») des autres ATC, de même qu'une élévation de la pression veineuse centrale, tandis qu'elle a des effets inotropes et chronotropes négatifs sur les oreillettes isolées du cobaye. Ces effets appuient l'inférence selon laquelle la toxicité aiguë des fortes doses de doxépine pourrait être imputable à l'insuffisance cardiaque.

Outre qu'elle est dépourvue de propriétés anticonvulsivantes, la doxépine n'a pas de pouvoir antiémétique notable chez le chien, ni d'activité anti-inflammatoire chez le rat, analgésique chez la souris ou anesthésique chez le lapin. Elle n'a qu'un effet négligeable sur la MAO hépatique, n'influe pas sur la glycémie à jeun du rat, n'inhibe pas l'aldéhyde déshydrogénase in vitro et s'est révélée dépourvue de pouvoir d'induction sur les enzymes qui métabolisent les médicaments chez le chien.

Métabolisme : Les résultats des études sur le métabolisme de la doxépine effectuées chez le rat et le chien illustrent la ressemblance fondamentale entre cet agent et d'autres ATC apparentés sur le plan structural. Prise par voie orale, la doxépine est bien absorbée et est rapidement décelable dans le sang. La prise orale de doses répétées se traduit par l'obtention de taux sanguins de doxépine et de doxépine déméthylée considérablement plus élevés que ceux qui sont atteints après l'administration d'une seule dose. La principale voie d'excrétion de la doxépine étant le rein, une forte proportion de la dose de doxépine radiomarquée est récupérée dans les urines.

Chez le chien, la doxépine quitte rapidement la circulation pour gagner les autres compartiments tissulaires et elle est également rapidement métabolisée. Par conséquent, le taux de doxépine inchangée mesuré dans le sang est extrêmement faible, la doxépine et la doxépine déméthylée constituant seulement 2 % environ de toutes les substances apparentées au médicament présentes dans le plasma. Chez le chien, les taux plasmatiques de doxépine et de doxépine déméthylée atteignent un sommet dans un délai d'environ une à trois heures après l'administration d'une seule dose de 100 mg, pour décliner rapidement par la suite; chez un des chiens étudiés, ces taux n'étaient plus mesurables 24 heures après l'administration. Chez trois chiens qui avaient reçu des doses multiples de 100 mg/jour pendant cinq jours, les taux plasmatiques de doxépine et de doxépine déméthylée étaient également faibles, mais chez deux de ces chiens, on pouvait encore déceler de la doxépine dans le plasma trois jours après l'administration de la dernière dose.

Bien que l'on ait détecté de nombreux métabolites de la doxépine dans le foie et l'urine de rats et de chiens, seules la doxépine et la doxépine déméthylée ont été isolés dans l'encéphale de rat, et le ratio entre les isomères *cis* et *trans* y était encore normal. La doxépine est biotransformée notamment par déméthylation, N-oxydation, hydroxylation et glucuroconjugaison. Chez le rat, les principaux métabolites de la doxépine semblent être les formes hydroxylée et glucuroconjugée. Chez le chien, on retrouve la doxépine surtout sous formes inchangée, N-oxydée et hydroxy-glucuroconjugée. Des quantités appréciables de métabolites polaires, non extractibles dans le chlorure de méthylène même après un traitement à la glucuronidase, étaient également présentes dans l'urine du rat et du chien.

Chez le rat, la doxépine et ses métabolites ont été isolés dans tous les tissus examinés, mais ils étaient rapidement éliminés, sauf dans l'œil pigmenté. De forts taux de doxépine ont été mesurés initialement dans les tissus hépatique, rénal, gastrique et pulmonaire de rats Long-Evans à capuchon qui avaient reçu 2 mg de doxépine radiomarquée par voie intrapéritonéale, mais ces taux ont rapidement baissé par la suite. Le sang et le tissu cérébral contenaient très peu de doxépine radiomarquée, mais l'œil pigmenté des rats à capuchon en a retenu un taux appréciable pendant une longue durée. La comparaison de la radioactivité mesurée dans l'œil pigmenté et l'œil de rat albinos (qui élimine rapidement la radioactivité) indique que la mélanine participe à l'accumulation de la doxépine. Les résultats d'essais *in vitro* portant sur la mélanine du globe oculaire bovin appuient également l'affinité prévue de la doxépine pour la mélanine.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë chez la souris et le rat adultes

| | DL ₅₀ (mg/kg) | |
|--------|--------------------------|--------------|
| | voie i.v. | voie orale |
| Souris | de 14,6 à 19,6 | de 148 à 178 |
| Rat | de 12,7 à 18,8 | de 346 à 460 |

Toxicité subaiguë – On a étudié la toxicité subaiguë de la doxépine administrée par voie orale à des chiens bâtards à raison de 25 et 50 mg/kg/jour pendant 30 jours. Les résultats des analyses sanguines, urinaires et biochimiques étaient tous normaux. Aucun des animaux traités n'est mort pendant l'essai. La prise de 25 mg/kg a occasionné des vomissements bénins et une sédation. Celle de 50 mg/kg s'est traduite par des vomissements bénins, l'augmentation de la fréquence cardiaque, un myosis, une sédation et des soubresauts musculaires. Aucune mortalité n'est survenue dans le cadre d'études semblables comportant l'emploi des mêmes doses chez des rongeurs.

Toxicité chronique – On a étudié la toxicité de la doxépine administrée à des chiens à raison de 25 et 50 mg/kg/jour pendant 12 mois sans déceler d'altération histopathologique imputable au traitement. On a toutefois remarqué de légers vomissements, un ptosis, une sédation et des soubresauts musculaires chez les chiens traités. Les doses administrées étaient environ 15 à 35 fois plus fortes que la dose de départ recommandée chez l'humain. Chez le rat, le gavage de longue durée avec des doses de doxépine supérieures à 50 mg/kg/jour a entraîné un ralentissement de la croissance. On a observé une stéatose hépatique chez des rats mâles qui avaient reçu, par gavage, 100 mg/kg/jour de doxépine pendant une période de 7 à 12 mois. D'après les études portant sur le rat à capuchon, la doxépine a bien l'affinité qu'on prévoyait pour les régions pigmentées de l'œil, mais les résultats d'essais in vitro indiquent qu'elle a beaucoup moins d'affinité pour la mélanine que les agents de la classe des phénothiazines.

ÉTUDES DE REPRODUCTION

On a administré de la doxépine à des rats et à des rates albinos de race C-D Charles River à raison de 25 et 5 mg/kg/jour. Des animaux témoins n'ont rien reçu. Le nombre de sites d'implantation des ovules fécondés et le nombre moyen de petits par portée étaient comparables chez les animaux traités et les témoins quand les mâles et les femelles avaient reçu la doxépine pendant 14 jours avant l'accouplement. Le taux de conception, le nombre moyen de petits par portée et le pourcentage de mâles qui avaient servi les femelles étaient plus faibles quand les femelles avaient reçu 25 mg/kg/jour de doxépine pendant 14 jours avant d'être accouplées avec des mâles qui avaient reçu cette dose pendant sept mois. Dans le cadre d'une étude de reproduction comparative, l'administration de 25 mg/kg/jour de doxépine à des rats et à des rates (pendant respectivement neuf mois et 14 jours avant l'accouplement) respectivement accouplés par la suite avec des rates et des rats non traités s'est traduite par des nombres moyens comparables de sites d'implantation et de résorption fœtale par portée.

Cependant, les taux de conception étaient plus bas après l'accouplement avec les mâles traités. Ces rats semblaient moins énergiques sur le plan sexuel que les mâles non traités. On n'a observé aucune anomalie macroscopique externe, des viscères ou du squelette chez les petits de rats albinos C-D Charles River ou de (lapins) Néo-Zélandais blancs qui avaient reçu 25, 5 et 0 mg/kg de doxépine par jour.

Dans le cadre d'études portant sur les périodes périnatale et postnatale et comportant l'administration quotidienne de 25, 5 ou 0 mg/kg de doxépine à des rats albinos C-D Charles River, du 14^e jour de la gestation jusqu'au sevrage, et de 18 et 6 mg/kg de doxépine à des macaques de Buffon, de 6 à 56 jours avant la conception jusqu'à la mise bas, le médicament n'a occasionné aucun effet indésirable chez les fœtus ou les nouveau-nés.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. McEvoy G.K. Drug Information 2002, American Hospital Formulary Service, Bethesda, MD 20814. p.2191.
2. Levy, R.H. Thummel, K.E., Trager, W. F., Hansten, P.D., Eichelbaum M. *Metabolic Drug Interactions*. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, PA 2000. pp. 233-237.
3. Haritos VS. Ghabrial H. Ahokas JT. Ching MS. (2000) Role of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) in the stereospecific metabolism of E- and Z-doxepin. *Pharmacogenetics*, **10(7)**, 591-603.
4. Wecker MT, Woodworth JR, Amsel LP, et al. (1986) Pharmacokinetic Evaluation of Two Doxepin Products. *Clinical Therapeutics*, **8(3)**, 342-347.
5. Faulkner RD, Pitts WM, Lee CS, et al. (1983) Multiple dose doxepin kinetics in depressed patients. *Clin.Pharmacol. Ther.*, **34(4)**, 509-515.
6. Luchins, DJ. (1983) Review of Clinical and Animal Studies Comparing the Cardiovascular Effects of Doxepin and Other Tricyclic Antidepressants. *Am. J. Psychiatry*, **140(8)**, 1006-1009.
7. Hameroff SR, Randall CC, Scherer K et al. (1982) Doxepin Effects on Chronic pain, Depression and Plasma Opioids. *J. Clin. Psychiatry* **43(8)**, 22-27.
8. Virtanen R, Scheinin M, Iisalo E. (1980) Single Dose Pharmacokinetics of Doxepin in Healthy Volunteers. *Acta pharmacol. et toxicol.*, **47**, 371-376
9. Ayd, F.J., Jr. (1974) Once-a-Day Dosage Tricyclic Antidepressant Drug Therapy: A Survey. *Dis. Nerv.Syst.*, **35**, 475-478.
10. Goldberg, H.L. et al. (1974) Doxepin in a Single Bedtime Dose in Psychoneurotic Outpatients. *Arch. Gen. Psychiatry*, **31**, 513-517.
11. Goldberg, H.L. and Finnerty, RG. (1972) The use of Doxepin in the treatment of symptoms of anxiety neurosis and accompanying depression: a collaborative controlled study. *Am. J. Psychiatry*, **129(1)**, 74- 77. Dernière révision: 20 juillet 2017
12. Monographie de produit ^{Pr}SINEQUAN*, Capsules de doxépine BP, 10 MG, 25 MG, 50 MG, 75 MG, 100 MG, AA Pharma Inc., Date de Préparation: 20, juillet 2017, Numéro de contrôle: 206619.