

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ**1. ИМЕ НА ЛЕКОТ**

SINEQUAN® / СИНЕКВАН 10 mg капсули, тврди
SINEQUAN® / СИНЕКВАН 25 mg капсули, тврди

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

СИНЕКВАН 10 mg капсули, тврди

Една капсула содржи 11,30 mg доксепин хидрохлорид еквивалентен на 10 mg доксепин.
Експципиент: 118,00 mg лактоза монохидрат.

СИНЕКВАН 25 mg капсули, тврди

Една капсула содржи 28,25 mg доксепин хидрохлорид еквивалентен на 25 mg доксепин.
Експципиент: 122,00 mg лактоза монохидрат.

За комплетна листа на експципиенти, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Капсули, тврди.

СИНЕКВАН 10 mg капсули, тврди

Големина 4, тврда желатинска капсула со мат-црвена капа и мат-сино тело.
Капсулите содржат бел хомоген прашок.

СИНЕКВАН 25 mg капсули, тврди

Големина 4, тврда желатинска капсула со мат-црвена капа и мат-розово тело.
Капсулите содржат бел хомоген прашок.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ**4.1 Терапевтски индикации**

СИНЕКВАН се препорачува за терапија на:

- Психоневротски пациенти со депресија и/или анксиозност.
- Депресија и/или анксиозност поврзани со алкохолизам.
- Депресија и/или анксиозност поврзани со органски заболувања.
- Психички депресивни растројства поврзани со анксиозност, вклучувајќи инволутивна депресија и манично-депресивни растројства.

Психоневротски симптоми кои особено добро реагираат на Синекван се: анксиозност, тензија, депресија, соматски симптоми, загриженост, нарушувања на сонот, чувство на вина, недостиг на енергија, страв, затворање во себе и загриженост.



Клиничките искуства покажуваат дека Синекван е безбеден и добро го поднесуваат и постарите пациенти. Поради недостиг на клинички искуства кај деца, употребата на Синекван не се препорачува кај деца под 12-годишна возраст.

4.2 Дозирање и начин на примена

За повеќето пациенти со блага до умерена симптоматологија се препорачува почетна дневна доза од 75 mg/ден. Дозата може последователно да се зголемува или да се намалува во одредени интервали согласно со индивидуалниот одговор. Вообичаен и оптимален распон на дозата е од 75 mg/ден до 150 mg/ден.

Кај потешко болни пациенти може да бидат потребни повисоки дози, со последователно и постепено зголемување до 300 mg/ден, доколку е потребно.

Кај пациенти со многу лесна симптоматологија или со емоционални симптоми што се придружна манифестација на некое органско заболување, доволни се пониски дози. Добра контрола на состојбата може да се постигне со 25-50 mg/ден.

Дневната доза може да се дава поделена или наеднаш.

Доколку дневната доза се дава наеднаш, се препорачува максимална дневна доза од 150 mg/ден. Оваа доза може да се дава навечер.

Антианксиозниот ефект е видлив пред антидепресивниот ефект. Оптималниот антидепресивен ефект може да се забележи по 2 до 3 недели.

Постари лица (над 65 години),

Кај постари лица (над 65 години) најдобро е почетната доза да изнесува 25-50 mg/ден и потоа постепено да се зголемува.

Хепатална инсуфициенција

Кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб дозата треба да се намали соодветно на степенот на нарушената функција.

Бубрежна инсуфициенција

Кај пациенти со нарушена функција на бубрезите или кај пациенти кои се на хемодијализа, не е потребно посебно приспособување на дозата.

Деца (под 12 години)

Употребата на Синекван кај деца под 12-годишна возраст не се препорачува поради недоволни клинички искуства за безбедноста и за ефикасноста на лекот во оваа возраст.

4.3 Контраиндикации

Доксепин е контраиндициран кај индивидуи кои се преосетливи на лекот или на други соединенија на дибензоксицепинот.

Поради својата антихолинергична активност, доксепин не треба да го употребуваат пациенти со претходна историја на глауком, зголемен интраокуларен притисок или со ретенција на урината.

Трицикличните антидепресиви, генерално, се контраиндицирани за време на акутната фаза по миокардниот инфаркт (фаза на заздравување), при постоење акутна конгестивна срцева слабост и кај пациенти со претходна историја на крвни дискразии и на сериозни заболувања на црниот дроб.

Доксепин не треба да се употребува истовремено со МАО-инхибитори бидејќи оваа комбинација може да предизвика синдром на интензивна симпатичка стимулација.

Употребата на овој тип лекови треба да се прекине најмалку 2 недели пред да се започне со примена на доксепин.



Синекван не се препорачува кај деца бидејќи не постојат клинички искуства за безбедноста и за ефикасноста на лекот кај оваа популација.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Предупредувања

Влошување на клиничката слика и ризик од самоубиство

Кај пациенти (возрасни и деца) со сериозни депресивни растројства, без разлика дали примаат антидепресиви или не, може да дојде до влошување на постојната депресија и/или до појава на самоубиствени идеи и однесување, како и до невообичаени промени во однесувањето. Овој ризик може да трае сè додека не настане значителна ремисија на болеста.

Самоубиствата се познат ризик при депресији и при други сериозни психијатриски растројства. Растројствата сами по себе се многу силен индикатор за самоубиство. Постои мислење дека антидепресивите во почетната фаза од терапијата може да ја влошат депресијата или да доведат до појава на самоубиствени идеи кај определени пациенти.

Анализите од краткотрајните испитувања со антидепресиви (ССРИ и други) кај деца, адолесценти и млади индивидуи (од 18 до 24 години), со сериозни депресивни и други психијатриски растројства, покажале дека овие лекови го зголемуваат ризикот од самоубиствени мисли и однесување кај истите.

Краткотрајните плацебо-контролирани испитувања со антидепресиви не покажале зголемување на ризикот од самоубиствени мисли и однесување кај возрасни над 24 години, а покажале намалување на овој ризик кај лица над 65 години.

Анализите од плацебо-контролираните испитувања кај деца и адолесценти со сериозни депресивни, опсесивно-компулзивни или со други растројства вклучуваат вкупно 24 краткотрајни испитувања, 9 антидепресиви и над 4400 пациенти.

Анализите од плацебо-контролираните испитувања кај возрасни со сериозни депресивни или со други растројства вклучуваат вкупно 295 краткотрајни испитувања (средно времетраење на испитувањето - околу 2 месеца), 11 антидепресиви и над 77.000 пациенти.

Постои значителна варијација во ризикот од самоубиствени идеи при примена на различни лекови, но постои зголемување на овој ризик кај младата популација, скоро за сите испитувани лекови. Постојат разлики во апсолутниот ризик од самоубиство кај различни индикации, но највисока инциденца има кај сериозните депресивни растројства.

Разликите во ризикот (однос лек - плацебо во број на случаи на суицидалност на 1000 лекувани пациенти) е прикажан на табела 1.

Табела 1	
Возраст	Однос лек - плацебо во број на случаи на суицидалност на 1000 лекувани пациенти
	Зголемување во однос на плацебо
<18	14 дополнителни случаи
18-24	5 дополнителни случаи
	Намалување во однос на плацебо
25-64	1 случај помалку
≥65	6 случаи помалку

Нема појава на самоубиства во педијатриските испитувања. Нема ни во испитувањата кај возрасни, но бројот не е доволен за да се донесе заклучок за ефектот на лекот врз појавата на суицидалност.

Не е познато дали ризикот од самоубиство се појавува при долготрајна употреба на лекот, на пр. неколку месеци. Постои доказ од плацебо-контролираните студии кај возрасни со депресија дека употребата на антидепресиви го одложува враќањето на депресијата.

Сите пациенти кои се лекуваат со антидепресиви за каква било индикација треба постојано да се надгледуваат поради можно, какво било, клиничко влошување, појава на самоубиствени идеи и на невообичаени промени во однесувањето, особено во првите месеци од почнувањето на терапијата, при промена (зголемување или намалување) на дозата.

Кај деца и кај возрасни кои биле лекувани со антидепресиви за сериозни депресивни растројства, како и за други индикации (психијатриски и непсихијатриски), пријавени се следните симптоми: анксиозност, агитација, панични напади, несоница, иритабилност, одбивност, агресивност, импулсивност, акатизија (психомоторен немир), хипоманија, манија. Иако причинската врска помеѓу појавата на овие симптоми и влошувањето на депресијата или појавата на самоубиствени импулси не е потврдена, постои мислење дека овие симптоми може да ѝ претходат на суицидалноста.

Треба да се има предвид можноста за промена на терапијата, вклучувајќи и прекин кај пациенти кај кои има влошување на депресијата, појава на суицидалност или појава на симптоми кои би довеле до влошување на овие две состојби, особено ако симптомите се силни, ако се појават нагло или ако не биле претходно присутни кај пациентите.

Фамилиите или лицата што се грижат за овие пациенти, кои примаат антидепресиви за сериозни депресивни растројства или за други индикации (психијатриски или непсихијатриски), треба да бидат внимателни при набљудување на пациентите, особено при појава на агитација, иритабилност, невообичаени промени во однесувањето, други симптоми кои се опишани погоре, како и при појава на суицидалност. Појавата на овие симптоми треба веднаш да ја пријават на здравствените работници. Рецептите за Синекван треба да се препишуваат за издавање на најмалата количина на таблети за да се намали ризикот од предозирање.

Скрининг/проверка на пациентите за биполарни растројства

Пред иницијалната терапија со антидепресиви, пациентите со депресивни симптоми треба да се прегледаат за да се утврди дали постои ризик за биполарно растројство. Оваа проверка треба да вклучува детална психијатриска историја на болеста, вклучувајќи фамилијарна историја на самоубиства, биполарни растројства, депресија. Треба да се знае дека Синекван не е одобрен за лекување биполарни растројства.



Мерки на претпазливост

Постари пациенти

Не е потврдено дали контролираните клинички студии со Синекван вклучуваат доволен број субјекти над 65-годишна возраст за да се дефинира разликата во терапевтскиот одговор во однос на помлади индивидуи.

Другите објавени клинички искуства не посочуваат разлика во одговорот помеѓу помладата и постарата популација.

Генерално, потребна е претпазливост при одредување на дозата кај постарите пациенти, односно терапијата треба да се започне со најниската доза. Кај оваа возрасна група треба да се има предвид и големата веројатност за постоење на намалена хепатална, бубрежна или срцева функција, како и за постоење на други болести или примање друга терапија.

Претпазливост е потребна при примена на доксепин и кај пациенти со кардиоваскуларни болести, хепатална инсуфициенција, хипертироидизам, порфирија и со дијабетес мелитус.

Епилептогеничното дејство на трицикличните антидепресиви наложува преземање посебни мерки на претпазливост кај пациентите со епилепсија.

Доколку е потребно да се изврши замена на доксепин со лек од групата МАО-инхибитори, неопходно е да поминат минимум 14 дена од прекилот на терапијата со доксепин, пред да се воведат МАО-инхибиторот.

Кај деца под 12 години, доксепин не се препорачува поради недоволни клинички искуства за примената на лекот во оваа возраст.

Експедиент:

Овој лек содржи лактоза. Пациенти со реткиот херeditарен проблем на интолеранција на галактоза, ЛАП-лактаза дефициенција или на гликоза-галактоза малапсорпција не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција

Лекови кои се метаболизираат со помош на P450 2D6

Биохемиската активност на лекот кој се метаболизира преку цитохром изозим P4502D6 (дебризоквин хидроксилаза) е намалена кај белата популација (7-10 % од белата популација се наречени “слаби метаболизери”). Сигурна процена за преваленцијата на намалената P4502D6 изозимска активност меѓу азиската, африканската и другите популации не е објавена.

Слабите метаболизери при вообичаено дозирање имаат повисока концентрација на трициклични антидепресиви во плазмата од очекуваното.

Во зависност од фракцијата на лекот кој се метаболизира преку P450 2D6, зголемувањето на концентрацијата во плазмата може да биде мало или прилично големо (8 пати повисока концентрација на трициклични антидепресиви во плазмата). Определени лекови ја инхибираат активноста на овој изозим и прават нормалните метаболизери да наликуваат на слабите метаболизери. Индивидуа која е стабилна при

давање одредена доза на трициклични антидепресиви може да стане интоксигирана ако истовремено прими лекови кои ја инхибираат активноста на изозимот.

Инхибиторите на цитохромот P450 2D6 може да вклучуваат и лекови што не се метаболизираат со овој ензим (кинидин; циметидин) и многу други кои се супстрати на P450 2D6 (многу други антидепресиви, фенотиазиди и тип 1Ц антиаритмици, пропafenон и флекаинид).

Иако сите селективни серотонински риаптејк-инхибитори (ССРИ), како на пр. циталопрам, есциталопрам, флуоксетин, сертралин и пароксетин, го инхибираат P450 2D6, сепак, може да варираат во степенот на инхибиција. Во кој степен интеракциите помеѓу ССРИ и трицикличните антидепресиви ќе станат клинички проблем, зависи од степенот на инхибицијата и од фармакокинетиката на ССРИ.

Сепак, претпазливост е потребна при истовремена примена на трициклични антидепресиви со кој било од ССРИ, или при промена на терапијата од една класа во друга.

Од посебна важност е да помине доволно време пред да се започне со терапија со трициклични антидепресиви кај пациенти кои примале флуоксетин, чиј главен и активен метаболит има долг полуживот (потребни се најмалку 5 недели).

При истовремена примена на трициклични антидепресиви со лекови кои можат да го инхибираат цитохром P450 2D6, потребно е намалување на дозите и на двата лека. Во случај на прекин на терапијата со можните инхибитори на цитохром P450 2D6, може да биде потребно зголемување на дозата на трицикличните антидепресиви. Потребно е следење на нивото на антидепресивите во плазмата во случај на нивна истовремена примена со други лекови, инхибитори на P450 2D6.

Доксепин примарно се метаболизира преку CYP2D6. Истовремената употреба со инхибитори или со супстрати на CYP2D6 (кинидин, ССРИ) може да ја зголеми концентрацијата на доксепин во плазмата. Клиничкото значење на оваа интеракција со доксепин не е проценето.

МАО-инхибитори: Сериозни несакани ефекти, дури и смртни случаи, се пријавени при истовремена примена на определени лекови со МАО-инхибитори. Затоа терапијата со МАО-инхибиторите треба да биде прекината најмалку 2 недели пред да започне терапијата со Синекван. Должината на времетраењето помеѓу прекилот на примената на МАО-инхибиторот и примената на доксепинот може да варира и зависи од конкретниот МАО-инхибитор кој бил употребуван, колку време бил употребуван и во која доза.

За циметидин е објавено дека предизвикува значителни промени во серумските концентрации на различните трициклични антидепресиви. Кај пациенти кои примаат трициклични антидепресиви и започнуваат терапија со циметидин се појавиле сериозни антихолинергични симптоми (сува уста, ретенција на урина и заматен вид) кои се поврзани со зголемување на нивото на трицикличните антидепресиви во плазмата. Кај пациенти кои веќе примале циметидин и започнале терапија со трициклични антидепресиви забележани се повисоки концентрации (од очекуваното) на трицикличните антидепресиви во плазмата. Кај доброконтролирани пациенти кои примаат и трициклични антидепресиви и циметидин при повлекување на циметидинот забележано е намалување на нивото на трицикличните антидепресиви во плазмата, со што се намалува и нивното терапевтско дејство.



При истовремена примена, слично како циметидинот дејствуваат и лековите од групата **фенотиазини, трициклични антидепресиви, флуоксетин и халоперидол**.

Барбитурати и други лекови од групата **антиепилептици** кои се индуктори на микрозомалните ензими во црниот дроб може да доведат до намалување на концентрациите на доксепин во плазмата, скратување на полуживотот на елиминација и намалување на терапискиот ефект на доксепинот.

Доксепинот може да го намали или напoлно да го спречи хипотензивното дејство на **клонидин, гванетидин и на алкалоиди на rauwolfia serpentina**.

Левотироксин и лиотиронин го забрзуваат почетокот на дејството на доксепинот, но, исто така, ја зголемуваат и честотата на јавување и тежината на срцевите аритмии.

Опасност од зголемена кардиотоксичност постои при истовремена примена на доксепин со лекови од групата **антиаритмици**, класа IA и класа III, со **хлорокин, цисаприд, кларитромицин, антибиотици од групата кинолони** (гатифлоксацин, моксифлоксацин и спарфлоксацин), **доласетрон и ондасетрон, исрадинин, спирамицин, октреотид** и со други лекови кои го продолжуваат QT-интервалот.

Да се одбегнува истовремена примена и со лекови од групата **антипсихотици**, како фенотијазински деривати и дроперидол.

Алкохол: Важно е да се напомене дека внесувањето на алкохол (намерно или ненамерно) може да ја зголеми опасноста од предозирање со Синекван. Ова е посебно важно за пациенти кои прекумерено консумираат алкохол.

Толазамид: Пријавен е случај на тешка хипогликемија кај пациент со тип 2 дијабет, третиран со толазамид (1mg/дневно), 11 дена по примањето на доксепин (75mg/дневно).

Самоубиства: Бидејќи самоубиството постои како ризик за секој депресивен пациент, сè додека нема значајно подобрување, пациентите треба да бидат набљудувани од самиот почеток на терапијата. Рецептите треба да бидат препишани за најмалата доза.

Психози: Доколку има поинтензивни симптоми на психоза или промени кон манична симптоматологија, потребно е да се намали дозата или да се додаде посилен седатив во терапијата.

4.6 Бременост и лактација

Изведени се репродуктивни студии кај стаорци, зајаци, мајмуни и кучиња без да се најдат докази за штетното влијание врз фетусот. Дали тоа важи и за луѓето, не е познато. Бидејќи нема искуство кај бремени жени кои го употребувале овој лек, безбедноста за време на бременоста не е утврдена. Постои пријава на апнеја и на сонливост кај доенче чија мајка употребувала Синекван. Доењето не се смета за безбедно.



4.7 Влијание врз способноста за возење или управување со машини

Бидејќи при употреба на лекот може да се појави зашеметеност, пациентите треба да се предупредат да бидат претпазливи при возење или управување со машини додека го примаат лекот. Исто така, треба да се предупредат дека алкохолот го засилува дејството на лекот.

Седативните лекови може да предизвикаат конфузија и прекумерна седација кај постарите пациенти. Кај нив терапијата треба да започне со најниска доза на Синекван и потребно е нивно надгледување.

4.8 Несакани дејства

Некои од долунаведените несакани дејства не се конкретно пријавени од примената на Синекван. Поради фармаколошката сличност со трицикличните антидепресиви, овие реакции треба да се имаат предвид при препишување Синекван (доксепин хидрохлорид).

Антихолинергични ефекти: сува уста, заматен вид, опстипација и уринарна ретенција. Ако овие симптоми не се повлечат во тек на терапијата или ако се влошат, може да биде потребно намалување на дозата.

Ефекти од страна на ЦНС: Сонливоста е најчестиот забележан несакан ефект. При продолжување на терапијата, овој симптом има тенденција на исчезнување. Други ретки симптоми од страна на ЦНС се: конфузија, дезориентација, халуцинации, вкочанетост, парестезии, атаксија, екстрапирамидални симптоми, напади, тардивна дискинезија и тремор.

Кардиоваскуларни ефекти: Кардиоваскуларните ефекти вклучуваат хипотензија, хипертензија и тахикардија, кои се појавуваат повремено.

Алергиски реакции: кожен исип, едем, фотосензибилизација и пруритус се појавуваат повремено.

Хематолошки ефекти: Еозинофилија е пријавена кај неколку пациенти. Повремено е пријавена депресија на коскената срцевина која се манифестира со агранулоцитоза, леукопенија, тромбоцитопенија и пурпура.

Гастроинтестинален тракт: Пријавени се гадење, повраќање, индигестија, нарушување на вкусот, дијареја, анорексија, афтозен стоматитис.

Ендокрин систем: При употреба на трициклични антидепресиви пријавени се: зголемено или намалено либидо, отекување на тестисите, гинекомастија кај мажи, зголемување на градите и галактореја кај жени, намалување на нивото на шеќерот во крвта и синдром на несоодветна секреција на антидиуретичниот хормон.

Други несакани ефекти: Повремено пријавени несакани ефекти се: вртоглавица, тинитус, зголемување на телесната тежина, отекување, потење, треска, замор, слабост, жолтица, алопесија, главоболка, егзацербација на астма и хиперпирексија (кога се дава заедно со хлорпромазин).

Дејства по престанување со употреба на лекот

Треба да се има предвид можноста за појава на симптоми на апстиненцијална криза при нагло прекинување на терапијата со Синекван.

4.9 Предозирање

Во клиничката слика на блага интоксикација со доксепин доминираат неговите антимукарински ефекти како сува уста, замаглен вид, тахикардија, сонливост,



екстрапирамидален синдром, ступор, нарушувања во спроводната функција на срцето и аритмии.

При тешки труења се јавува респираторна депресија, хипотензија, кома, конвулзии, срцеви аритмии, ретенција на урината, паралитичен илеус, хипертермија или хипотермија, хипертензија, дилатација на зениците, хиперактивни рефлексии, а во најтешки случаи кома и смрт.

Терапијата е неспецифична: лаважа на желудникот, давање активен јаглен, континуиран ЕКГ-мониторинг, давање лидокаин, фенитоин и бикарбонати. При појава на конвулзии треба да се примени диазепам, интравенски.

Давањето на активен јаглен и гастричната лаважа се препорачуваат во првите 24 часа од труењето. Ако е потребно, се изведува асистирана вентилација. Подобрување на кардиоваскуларните симптоми и на симптомите од страна на централниот нервен систем може да се постигне со бавна интравенска примена на 1-3 mg физостигмин салицилат. Поради тоа што физостигминот брзо се метаболизира, оваа доза може да се повтори ако е потребно.

Дијализата и форсираната диуреза немаат голем ефект поради високиот процент на врзување на доксепинот за ткивните протеини и за протеините од плазмата.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Неселективен моноамински риаптејк-инхибитор.

АТС код: N06AA12

Доксепинот е дибензоксепински трицикличен антидепресив. Механизмот на дејство на доксепинот не е сосема познат. Се смета дека е резултат на блокирањето на "reuptake"-от на различни невротрансмитери, а пред сè на норадреналин и на серотонин во везикулите на пресинаптичкиот аксон по завршената невротрансмитерска акција. Поради блокираното преземање, норадреналинот и серотонинот подолго време се задржуваат во синаптичката пукнатина и на тој начин се подобруваат хемиската невротрансмисија и симптомите на депресивната болест. Доксепинот има забележително антимукаринско дејство, не го стимулира ЦНС и не го блокира ензимот моноаминооксидаза (MAO). Поволното дејство на доксепинот кај пациенти со неконтролирано ноќно мокрење, веројатно, е резултат на инхибицијата на уринирањето, поради антихолинергичното дејство.

Ефикасен е за лекување психоневротски растројства кај кои депресијата и анксиозноста се главни симптоми.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Доксепинот обилно се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт. Неговата ниска биорасположивост ($27 \pm 10\%$) се должи на екстензивната деметилација при првиот премин во црниот дроб.

Дистрибуција

Доксепинот и дезметилдоксепинот широко се дистрибуираат низ телото и екстензивно се врзуваат за плазматските и за ткивните протеини. Врзувањето за протеините

изнесува 79-84%. Времето за постигнување највисока концентрација (T_{MAX}) по орална апликација е 30 минути до 1 час, а волуменот на дистрибуција е 9-33 l/kg. Доксепинот ги минува хематоенцефалната и хематоплацентарната бариера. Во мајчиното млеко се дистрибуира според концентрационата стапка - млеко/плазма, како за доксепинот така и за неговиот активен метаболит - 1,46.

Метаболизам

Доксепинот интензивно се деметилира при првиот премин низ хепарот до неговиот примарен активен метаболит, дезметилдоксепин. Метаболичните патеки на доксепинот и на дезметилдоксепинот опфаќаат хидроксилација и N-оксидација. Хепаталниот метаболизам на активниот метаболит е придружен со ренална екскреција.

Елиминација

Доксепинот се излучува преку урината, главно, во вид на метаболити, слободни или во конјугирана форма. Полувремето на елиминација е околу 17 часа (со опсег од 8 до 25 часа) за матичното соединение и 28-52 часа за активниот метаболит, дезметилдоксепинот.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

Долготрајната примена на Синекван кај стаорци довела до намалена стапка на раст, со дневни дози над 50 mg/kg. Лобуларна хепатална преобразба кај мажјаците била регистрирана по 7-8 месеци примена на Синекван во доза од 100 mg/kg, но компаративните експерименти покажале дека во овој поглед Синекван може да се спореди со другите силни трициклични психотерапевтски средства. Овие промени немаат клиничко значење.

Кучињата третирани со 25 mg/kg Синекван двапати дневно, во тек на 12 месеци, добиле лесно повраќање, птоза, седација и грчеви. Никакви хистопатолошки промени што би можеле да му се припишат на Синекван не биле пронајдени кај овие кучиња.

За време на репродуктивните проучувања на животни третирани со Синекван не биле забележани промени во стапката на зачнување или во бројот на живородени стаорци при дози до 25 mg/kg во времетраење од 8 до 9 месеци. Макро и микроскопските испитувања на новородените животни не дале докази за тератогени дејства поврзани со лекот.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенти

СИНЕКВАН 10 mg капсули, тврди
СИНЕКВАН 25 mg капсули, тврди
пченкарен скроб
лактоза монохидрат
натриум лаурилсулфат
магнезиум стеарат
состав на тврда желатинска капсула N° 4
титан диоксид E171
брилијантноцрна E151
сјајносина E131
жолтопортокалова E110



азорубин E122
желатин
метилхидроксibenзоат
пропилхидроксibenзоат

6.2 Инкомпатибилност

Не е апликативно.

6.3 Рок на употреба

Пет (5) години.

Да не се употребува по датумот на истекот на рокот на употреба.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура под 30°C.

Да се чува на места достапни за децата!

6.5 Пакување

Темнокафено стаклено шише со алуминиумски затворац.

Шишето содржи 30 капсули.

Големина на пакувањето

Картонска кутија со 30 капсули (1 шише) и упатство за пациентот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек или на отпадните материјали

Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Производител и носител на одобрението за ставање во промет

АЛКАЛОИД АД - Скопје

Бул. Александар Македонски 12

1000 Скопје, Република Македонија

tel. + 389 2 31 04 000

fax. + 389 2 31 04 021

www.alkaloid.com.mk

во соработка со Pfizer Corporation

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Октомври, 2013 г.

Октомври, 2013

