



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos.*  
*A.N.M.A.T.*

**DISPOSICIÓN Nº 4787**

**BUENOS AIRES, 14 AGO 2012**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-017522-11-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de un país integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Decreto 177/93).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93, y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

*[Firma manuscrita]*



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos.*  
**A.N.M.A. 7.**

**DISPOSICIÓN N° 4787**

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.

*[Firma manuscrita]*



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos,  
A.N.M.A. 7.*

**DISPOSICIÓN N° 4787**

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial TRYNOCTIL y nombre/s genérico/s DOXEPINA CLORHIDRATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE

5,



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos.*  
**A.N.M.A.T.**

**DISPOSICIÓN Nº 4787**

SALUD CERTIFICADO Nº \_\_\_\_\_ con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-017522-11-4

DISPOSICIÓN Nº: **4787**

**DR. OTTO A. ORSINGER**  
**SUB-INTERVENTOR**  
**A.N.M.A.T.**



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos.*  
*A.N.M.A.T.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD  
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°: **4787**

Nombre comercial: TRYNOCTIL.

Nombre/s genérico/s: DOXEPINA CLORHIDRATO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: BOYACA 237/241, CAPITAL FEDERAL  
(LABORATORIOS CASASCO SAIC).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

§ Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: TRYNOCTIL.

Clasificación ATC: N06AA12.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO A CORTO PLAZO DEL INSOMNIO PRIMARIO (SEGÚN CRITERIOS DSM IV) CARACTERIZADO POR LA DIFICULTAD PARA MANTENER EL SUEÑO.

Concentración/es: 3.392 MG de DOXEPINA CLORHIDRATO.



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos.*  
*A.N.M.A. 7.*

**4787**

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DOXEPINA CLORHIDRATO 3.392 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.750 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 64.018 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.750 MG, POVIDONA K 30 0.750 MG, AMARILLO DE QUINOLINA LACA ALUMINICA 0.08 MG, CROSPVIDONA 5.250 MG, AZUL BRILLANTE L.A. 0.010 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC-PVDC ANACTINICO / AL.

Presentación: 10, 15, 30, 100 Y 500 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS ULTIMAS DOS PRESENTACIONES DE USO DE HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: 10, 15, 30, 100 Y 500 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS ULTIMAS DOS PRESENTACIONES DE USO DE HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR FRESCO Y SECO. PROTEGER DE LA LUZ; HASTA: 30 °C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS [2].

Nombre Comercial: TRYNOCTIL.

Clasificación ATC: N06AA12.

51



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos.*  
**A.N.M.A.T.**

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO A CORTO PLAZO DEL INSOMNIO PRIMARIO (SEGÚN CRITERIOS DSM IV) CARACTERIZADO POR LA DIFICULTAD PARA MANTENER EL SUEÑO.

Concentración/es: 6.783 MG de DOXEPINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DOXEPINA CLORHIDRATO 6.783 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.5 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 128.037 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1.5 MG, POVIDONA K 30 1.5 MG, AMARILLO DE QUINOLINA LACA ALUMINICA 0.160 MG, CROSPVIDONA 10.5 MG, AZUL BRILLANTE L.A. 0.020 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC-PVDC ANACTINICO / AL.

Presentación: 10, 15, 30, 100 Y 500 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS ULTIMAS DOS PRESENTACIONES DE USO DE HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: 10, 15, 30, 100 Y 500 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS ULTIMAS DOS PRESENTACIONES DE USO DE HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR FRESCO Y SECO. PROTEGER DE LA LUZ; HASTA: 30 °C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

DISPOSICIÓN N°: **4787**

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



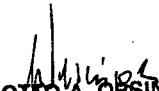
"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos.  
A.N.M.A.T.*

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **4787**

  
DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.





“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos.  
A.N.M.A.T.*

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-017522-11-4

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 4787, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Nombre comercial: TRYNOCTIL.

Nombre/s genérico/s: DOXEPINA CLORHIDRATO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: BOYACA 237/241, CAPITAL FEDERAL (LABORATORIOS CASASCO SAIC).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos.*  
*A. N. M. A. T.*

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: TRYNOCTIL.

Clasificación ATC: N06AA12.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO A CORTO PLAZO DEL INSOMNIO PRIMARIO (SEGÚN CRITERIOS DSM IV) CARACTERIZADO POR LA DIFICULTAD PARA MANTENER EL SUEÑO.

Concentración/es: 3.392 MG de DOXEPINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DOXEPINA CLORHIDRATO 3.392 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.750 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 64.018 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.750 MG, POVIDONA K 30 0.750 MG, AMARILLO DE QUINOLINA LACA ALUMINICA 0.08 MG, CROSPVIDONA 5.250 MG, AZUL BRILLANTE L.A. 0.010 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC-PVDC ANACTINICO / AL.

Presentación: 10, 15, 30, 100 Y 500 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS ULTIMAS DOS PRESENTACIONES DE USO DE HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: 10, 15, 30, 100 Y 500 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS ULTIMAS DOS PRESENTACIONES DE USO DE HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES.



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas,**  
**Regulación e Institutos.**  
**A.N.M.A. 7.**

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR FRESCO Y SECO. PROTEGER DE LA LUZ; HASTA: 30 °C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS [2].

Nombre Comercial: TRYNOCTIL.

Clasificación ATC: N06AA12.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO A CORTO PLAZO DEL INSOMNIO PRIMARIO (SEGÚN CRITERIOS DSM IV) CARACTERIZADO POR LA DIFICULTAD PARA MANTENER EL SUEÑO.

Concentración/es: 6.783 MG de DOXEPINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DOXEPINA CLORHIDRATO 6.783 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.5 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 128.037 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1.5 MG, POVIDONA K 30 1.5 MG, AMARILLO DE QUINOLINA LACA ALUMINICA 0.160 MG, CROSPVIDONA 10.5 MG, AZUL BRILLANTE L.A. 0.020 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC-PVDC ANACTINICO / AL.

Presentación: 10, 15, 30, 100 Y 500 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS ULTIMAS DOS PRESENTACIONES DE USO DE HOSPITALARIO.



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos.*  
**A.N.M.A.T.**

Contenido por unidad de venta: 10, 15, 30, 100 Y 500 COMPRIMIDOS,  
SIENDO LAS ULTIMAS DOS PRESENTACIONES DE USO DE HOSPITALARIO.

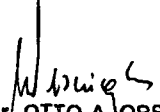
Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR FRESCO Y SECO. PROTEGER  
DE LA LUZ; HASTA: 30 °C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Se extiende a LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. el Certificado N°  
▶ **56824** \_\_\_\_\_, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del  
mes de **14 AGO 2012** de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a  
partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **4787**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

4787



DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93  
RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO c) PROYECTO DE ROTULO

**PROYECTO DE ROTULO**

**TRYNOCTIL**

**DOXEPINA (como Doxepina Clorhidrato), 3 mg**

*Comprimidos*

**Fecha de vencimiento:**

**Venta Bajo Receta Archivada**

**- Psicotrópico Lista IV -**

**Industria Argentina**

**Contenido:** 10 comprimidos.

**Fórmula**

*Cada comprimido x 3 mg contiene*

<b>DOXEPINA (como Doxepina Clorhidrato)</b>	<b>3,000 mg</b>
Excipientes	
Crospovidona	5,250 mg
Amarillo de Quinolina Laca Aluminica	0,080 mg
Azul Brillante Laca Aluminica	0,010 mg
Povidona K30	0,750 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,750 mg
Celulosa Microcristalina	64,018 mg
Estearato de Magnesio	0,750 mg

**Posología:** ver prospecto interno.

**Forma de conservación**

- Conservar en lugar seco fresco y seco a temperatura inferior a 30°C. Proteger de la luz.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Precio de venta: \$

Certificado N°  
Lote N°  
**LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.**

**Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO**  
FARMACEUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. PROF. 11.037

rab



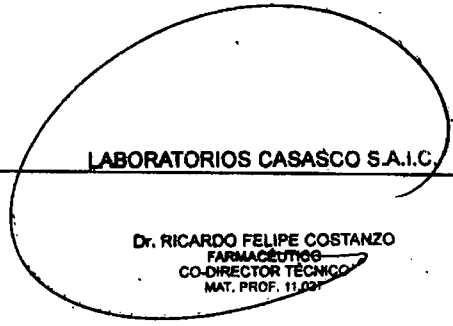
4787

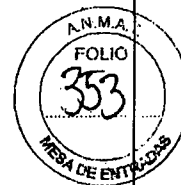
Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 15 y 30 comprimidos.

rab





4787

**DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93**

**RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92**

**ARTICULO 3° - INCISO e) PROYECTO DE ROTULO**

**PROYECTO DE ROTULO**

**TRYNOCTIL**

**DOXEPINA (como Doxepina Clorhidrato), 3 mg**

*Comprimidos*

**Fecha de vencimiento:**

**Venta Bajo Receta Archivada**

**- Psicotrópico Lista IV -**

Industria Argentina

**Contenido:** 100 comprimidos.

**Fórmula**

*Cada comprimido x 3 mg contiene*

**USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO**

<b>DOXEPINA (como Doxepina Clorhidrato)</b>	<b>3,000 mg</b>
Excipientes	
Crospovidona	5,250 mg
Amarillo de Quinolina Laca Aluminica	0,080 mg
Azul Brillante Laca Aluminica	0,010 mg
Povidona K30	0,750 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,750 mg
Celulosa Microcristalina	64,018 mg
Estearato de Magnesio	0,750 mg

**Posología:** ver prospecto interno.

**Forma de conservación**

- Conservar en lugar seco fresco y seco a temperatura inferior a 30°C. Proteger de la luz.

- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

Certificado N°

Lote N°

**LABORATORIOS CASASCO S.A.L.**

**Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO**  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. PROE. 41.037

rab

4781



Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 500 comprimidos.

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. PROF. 1937

rab





4787

**DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93**

**RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92**

**ARTICULO 3° - INCISO c) PROYECTO DE ROTULO**

**PROYECTO DE ROTULO**

**TRYNOCTIL**

**DOXEPINA (como Doxepina Clorhidrato), 6 mg**

*Comprimidos*

**Fecha de vencimiento:**

**Venta Bajo Receta Archivada**

**- Psicotrópico Lista IV -**

**Industria Argentina**

**Contenido:** 10 comprimidos.

**Fórmula**

*Cada comprimido x 6 mg contiene*

<b>DOXEPINA (como Doxepina Clorhidrato)</b>	<b>6,000 mg</b>
Excipientes	
Crospovidona	10,500 mg
Amarillo de Quinolina Laca Aluminica	0,160 mg
Azul Brillante Laca Aluminica	0,020 mg
Povidona K30	1,500 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	1,500 mg
Celulosa Microcristalina	128,037 mg
Estearato de Magnesio	1,500 mg

**Posología:** ver prospecto interno.

**Forma de conservación**

- Conservar en lugar seco fresco y seco a temperatura inferior a 30°C. Proteger de la luz.

- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

Precio de venta: \$

Certificado N°

Lote N°

**LABORATORIOS CASASCO S.A. S.C.**

**Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO**  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. PROF. 11.637

rab



4787

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 15 y 30 comprimidos.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE GOSTANZO  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. PROF. 11.037

rab



7 8 7/2

**DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93**

**RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92**

**ARTICULO 3° - INCISO e) PROYECTO DE ROTULO**

**PROYECTO DE ROTULO**

**TRYNOCTIL**

**DOXEPINA (como Doxepina Clorhidrato), 6 mg**

*Comprimidos*

**Fecha de vencimiento:**

**Venta Bajo Receta Archivada**

**- Psicotrópico Lista IV -**

Industria Argentina

**Contenido:** 100 comprimidos.

**Fórmula**

*Cada comprimido x 6 mg contiene*

**USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO**

<b>DOXEPINA (como Doxepina Clorhidrato)</b>	<b>6,000 mg</b>
Excipientes	
Crospovidona	10,500 mg
Amarillo de Quinolina Laca Aluminica	0,160 mg
Azul Brillante Laca Aluminica	0,020 mg
Povidona K30	1,500 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	1,500 mg
Celulosa Microcristalina	128,037 mg
Estearato de Magnesio	1,500 mg

**Posología:** ver prospecto interno.

**Forma de conservación**

- Conservar en lugar seco fresco y seco a temperatura inferior a 30°C. Proteger de la luz.

- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

Certificado N°

Lote N°

**LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.**

**Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO**  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. PROF. 1987

rab



4787

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 500 comprimidos.

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. PROF. 11.957



4787

DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO d) PROYECTO DE PROSPECTO

PROYECTO DE PROSPECTO

TRYNOCTIL

DOXEPINA (como Doxepina Clorhidrato), 3 y 6 mg

Comprimidos

Venta Bajo Receta Archivada

- Psicotrópico Lista IV -

Industria Argentina

**Fórmulas**

*Cada comprimido x 3 mg contiene:*

<b>DOXEPINA (como Doxepina Clorhidrato)</b>	<b>3,000 mg</b>
Excipientes	
Crospovidona	5,250 mg
Amarillo de Quinolina Laca Aluminica	0,080 mg
Azul Brillante Laca Aluminica	0,010 mg
Povidona K30	0,750 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,750 mg
Celulosa Microcristalina	64,018 mg
Estearato de Magnesio	0,750 mg

*Cada comprimido x 6 mg contiene*

<b>DOXEPINA (como Doxepina Clorhidrato)</b>	<b>6,000 mg</b>
Excipientes	
Crospovidona	10,500 mg
Amarillo de Quinolina Laca Aluminica	0,160 mg
Azul Brillante Laca Aluminica	0,020 mg
Povidona K30	1,500 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	1,500 mg
Celulosa Microcristalina	128,037 mg
Estearato de Magnesio	1,500 mg

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. PROF. 11.037

rab



4787

**Acción Terapéutica:** antidepresivo. Inhibidor no selectivo de la recaptación de aminas.

Código ATC: N06AA12

**Indicaciones:** tratamiento a corto plazo del Insomnio Primario (según criterios DSM IV) caracterizado por la dificultad para mantener el sueño.

**Acción Farmacológica**

**Mecanismo de acción**

La doxepina se une con gran afinidad al receptor de la histamina  $H_1$  ( $K_i < 1nM$ ), actuando como un antagonista. Si bien se desconoce el mecanismo exacto por el cual la doxepina ejerce su efecto de mantenimiento del sueño, se cree que se debe a su antagonismo del receptor  $H_1$  de la histamina.

**Farmacocinética**

*Absorción*

Luego de la administración oral de una dosis de 6 mg a sujetos sanos en ayunas, las concentraciones máximas ( $T_{máx}$ ) se alcanzaron a las 3,5 horas. Las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{máx}$ ) aumentan en forma aproximadamente proporcional a la dosis con dosis de 3 mg y 6 mg. El AUC aumenta en un 41% y la  $C_{máx}$  en un 15% con la administración de 6 mg de doxepina junto con una comida con alto contenido de grasa. Asimismo, en comparación con el estado de ayuno, el  $T_{máx}$  se retrasa aproximadamente 3 horas. Por lo tanto, para que los efectos se produzcan más rápidamente y con el fin de minimizar el potencial de que se produzcan efectos al día siguiente, se recomienda no tomar **TRYNOCTIL** dentro de las 3 horas posteriores a una comida rica en grasas [ver *Posología y administración*].

*Distribución*

Doxepina se distribuye gradualmente a través de los tejidos corporales. El volumen aparente de distribución tras una dosis oral única de 6 mg de doxepina a sujetos sanos tuvo una media de 11.930 litros doxepina se une a las proteínas plasmáticas en un 80%, aproximadamente.

*Metabolismo*

Luego de la administración oral doxepina se metaboliza principalmente mediante oxidación y desmetilación. El metabolito primario es N-desmetildoxepina

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. PROF. 11.027

rab



4787

(nordoxepina). El metabolito primario sufre una biotransformación más profunda y se convierte en conjugados glucurónidos.

Las isoenzimas CYP2C19 y CYP2D6 son las más importantes en el metabolismo de la doxepina, mientras que las enzimas CYP1A2 y CYP2C9 participan en menor medida.

La doxepina no parece tener efectos inhibitorios sobre las isoenzimas CYP humanas en concentraciones terapéuticas. Se desconoce el potencial de la doxepina para inducir a las enzimas metabolizadoras. La doxepina no es un sustrato de la Pgp.

#### *Excreción*

La doxepina se excreta principalmente en la orina en forma de conjugados glucurónidos.

Menos del 3% de la dosis de doxepina se excreta en la orina como compuesto original o nordoxepina. La vida media ( $t_{1/2}$ ) de la doxepina fue de 15,3 horas y la de nordoxepina fue de 31 horas.

#### **Interacciones medicamentosas**

Debido a que la doxepina se metaboliza en gran medida a través de las isoenzimas CYP2C19 y CYP2D6, los inhibidores de estas isoenzimas CYP pueden aumentar la actividad de la doxepina.

#### **Cimetidina**

Cuando se administraron 300 mg de cimetidina un inhibidor no específico de las isoenzimas CYP1A2, 2C19, 2D6 y 3A4 dos veces al día en forma concomitante con una dosis única de 6 mg de doxepina, se produjo un aumento en la  $C_{max}$  y el AUC dos veces mayor en comparación con la administración de doxepina solo. La dosis máxima de doxepina en pacientes adultos y de edad avanzada debe ser de 3 mg cuando la doxepina se administra en forma concomitante con cimetidina.

#### **Sertralina**

La coadministración de 6 mg de doxepina y 50 mg de sertralina (en estado estacionario), produjo un aumento del AUC y  $C_{max}$  de 21% y 32% respectivamente; la función psicomotora disminuyó más a las 2-4 horas posteriores a la dosis para la combinación de sertralina y doxepina en comparación con la doxepina sola, pero las mediciones subjetivas del estado de alerta fueron comparables para los dos tratamientos.

#### **Poblaciones especiales**

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M.B. PROF. 11.037

rab



4787

*Deterioro de la función renal.*

Debido a que solo pequeñas cantidades de doxepina y nordoxepina se eliminan en la orina, es improbable que el deterioro de la función renal determine concentraciones de doxepina significativamente alteradas.

*Deterioro de la función hepática*

Debido a que la doxepina se metaboliza en gran medida mediante las enzimas hepáticas, los pacientes con deterioro de la función hepática pueden presentar concentraciones más elevadas de doxepina en comparación con sujetos sanos.

*Metabolizadores lentos de isoenzimas CYP*

Los metabolizadores lentos de las isoenzimas CYP2C19 y CYP2D6 pueden presentar niveles plasmáticos más elevados de doxepina en comparación con los sujetos normales.

**Posología y Modo de administración:** la dosis de doxepina debe determinarse en forma individualizada.

**Dosis en adultos**

La dosis recomendada de **TRYNOCTIL** para adultos es de 6 mg una vez al día 30 minutos antes de acostarse. Para algunos pacientes puede resultar adecuada una dosis de 3 mg una vez al día.

**Dosis en pacientes de edad avanzada**

La dosis inicial recomendada de **TRYNOCTIL** para pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) es de 3 mg una vez al día 30 minutos antes de acostarse. Se puede incrementar la dosis diaria a 6 mg, siempre que esté clínicamente indicado.

**Administración**

**TRYNOCTIL** se debe tomar dentro de los 30 minutos antes de disponerse a dormir.

Para minimizar la posibilidad de que se produzcan efectos al día siguiente, no se debe tomar **TRYNOCTIL** dentro de las 3 horas posteriores a una comida rica en grasas.

La dosis total de **TRYNOCTIL** no debe exceder los 6 mg por día.

Los hipnóticos no deben prescribirse por períodos mayores a 1 mes.

**Contraindicaciones**

**TRYNOCTIL** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al clorhidrato de doxepina, a cualquiera de sus excipientes o a otras dibenzoxepinas.

LABORATORIOS CASASCO S.A.IG.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACEUTICO  
CO-DIRECTOR TECNICO  
MAT. PROF. 11.037





4787

**TRYNOCTIL** está contraindicado en los pacientes con glaucoma de ángulo agudo no tratado o con retención urinaria grave.

Se han informado efectos colaterales graves e incluso muertes luego del uso concomitante de ciertos fármacos junto con IMAO. No se debe administrar **TRYNOCTIL** si el paciente está tomando IMAO o si ha usado IMAO durante las últimas dos semanas. El período exacto puede variar según la dosis de IMAO en particular y la duración del tratamiento.

#### **Advertencias y Precauciones**

##### **Necesidad de evaluar si existen comorbilidades**

Debido a que los trastornos del sueño pueden ser la manifestación de un trastorno físico y/o psiquiátrico, el tratamiento sintomático del insomnio debe iniciarse únicamente luego de una evaluación minuciosa del paciente. Si el insomnio no remite luego de 7 a 10 días de tratamiento, esto puede indicar la presencia de una enfermedad psiquiátrica y/o médica primaria que debe ser evaluada. La exacerbación del insomnio o la aparición de nuevas anormalidades cognitivas o conductuales pueden ser la consecuencia de un trastorno psiquiátrico o físico no reconocido. Estos hallazgos se han producido durante el tratamiento con fármacos hipnóticos.

##### **Pensamiento anormal y cambios de comportamiento**

Se han informado comportamientos complejos como la somnolencia al conducir (es decir, conducir sin estar totalmente despierto luego de la ingesta de un hipnótico y no recordar el evento) con la administración de hipnóticos. Estos eventos pueden ocurrir en personas que reciben tratamiento con hipnóticos por primera vez y en personas que ya han recibido dicho tratamiento. Si bien los comportamientos como la somnolencia al conducir pueden ocurrir con hipnóticos administrados como monoterapia en dosis terapéuticas, el consumo de alcohol y el uso de otros depresores del SNC junto con la administración de hipnóticos parecen aumentar el riesgo de presentar dichos comportamientos. Lo mismo sucede con el uso de hipnóticos en dosis que exceden la dosis máxima recomendada. Debido al riesgo para el paciente y la comunidad, la discontinuación de **TRYNOCTIL** debe tenerse muy en cuenta en los pacientes que informan un episodio de somnolencia al conducir. Se han informado otros comportamientos complejos (p. ej. preparar e ingerir comida, hacer llamadas telefónicas, o tener relaciones sexuales) en los

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. PROF. 11.037

rab



4787

pacientes que no se encuentran totalmente despiertos luego de tomar un hipnótico. Como sucede con la somnolencia al conducir, los pacientes en general no recuerdan estos eventos. Pueden ocurrir casos de amnesia, ansiedad y otros efectos neuropsiquiátricos de manera impredecible.

**Riesgo de suicidio y empeoramiento de la depresión**

En los pacientes con depresión primaria, se han informado casos de empeoramiento de la depresión, incluidas las ideaciones y las acciones suicidas (entre las que se incluyen los suicidios concretados) en relación con el uso de hipnóticos.

La doxepina, el principio activo de **TRYNOCTIL**, es un antidepresivo en dosis de 10 a 100 veces más elevadas que las correspondientes a **TRYNOCTIL**. Los antidepresivos aumentaron el riesgo, en comparación con el placebo, de ideaciones y comportamientos suicidas (tendencias suicidas) en niños, adolescentes, y adultos jóvenes en estudios a corto plazo sobre el trastorno depresivo mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos. No se puede excluir el riesgo de la dosis más baja de doxepina presente en **TRYNOCTIL**.

En ocasiones muy poco frecuentes, es posible determinar con certeza si una instancia en particular de los comportamientos anormales enumerados anteriormente es inducida por el fármaco, es de origen espontáneo, o se produce como resultado de un trastorno psiquiátrico o físico subyacente. Sin embargo, la aparición de cualquier signo o síntoma nuevo de interés relacionado con el comportamiento requiere una evaluación cuidadosa e inmediata.

**Efectos depresores del SNC**

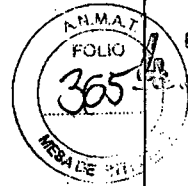
Luego de tomar **TRYNOCTIL**, los pacientes deben limitar sus actividades a aquellas que preparen el dormir. Los pacientes no deben realizar actividades peligrosas, como conducir un vehículo u operar maquinaria pesada durante la noche luego de tomar **TRYNOCTIL**. Se debe advertir a los pacientes acerca de la posible incapacidad para realizar estas actividades que se puede producir el día después de la ingesta.

La ingesta de **TRYNOCTIL** puede potenciar los efectos ~~sedantes~~ de las bebidas alcohólicas, los antihistamínicos sedantes, y otros depresores del SNC [ver *Advertencias y precauciones e Interacciones medicamentosas*]. Los pacientes no deben consumir alcohol junto con **TRYNOCTIL** [ver *Advertencias y precauciones*].

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. PROF. #11037

rab



4787

e *Interacciones medicamentosas*]. Se debe advertir a los pacientes acerca de los posibles efectos aditivos de **TRYNOCTIL**

cuando se utiliza en combinación con depresores del SNC o antihistamínicos sedantes [*ver Advertencias y precauciones e Interacciones medicamentosas*].

Interacciones medicamentosas

**Isoenzimas del citocromo P450**

Doxepina se metaboliza principalmente a través de las isoenzimas hepáticas CYP2C19 y CYP2D6 del citocromo P450 y, en menor medida, a través de las isoenzimas CYP1A2 y CYP2C9. Los inhibidores de estas isoenzimas pueden aumentar la exposición a la doxepina. Doxepina no es un inhibidor de ninguna de las isoenzimas CYP en concentraciones relevantes desde el punto de vista terapéutico. Se desconoce la capacidad de doxepina para inducir a las isoenzimas CYP.

**Cimetidina**

La exposición a doxepina se duplica con la administración concomitante de cimetidina, un inhibidor no específico de las isoenzimas CYP. Se recomienda una dosis máxima de 3 mg en pacientes adultos y de edad avanzada cuando se coadministra cimetidina junto con **TRYNOCTIL**.

**Alcohol**

Cuando se consume alcohol junto con **TRYNOCTIL**, pueden potenciarse los efectos sedantes del alcohol [*ver Advertencias y Precauciones*].

**Depresores del SNC y antihistamínicos sedantes**

Cuando se toman asociado a **TRYNOCTIL**, pueden potenciarse los efectos sedantes de los antihistamínicos sedantes y los depresores del SNC [*ver Advertencias y precauciones*].

**Tolazamida**

Se ha informado un caso de hipoglucemia grave en un paciente con diabetes de tipo II que recibía tratamiento de mantenimiento con tolazamida (1 g/día) 11 días después de la adición de doxepina oral (75 mg/día).

Embarazo

*Embarazo categoría C*

No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados sobre doxepina en mujeres embarazadas. **TRYNOCTIL** se debe usar durante el embarazo únicamente

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAY. PROF. 11 037

rab



4787

si el beneficio posible justifica el riesgo potencial para el feto. La administración de doxepina a animales preñados provocó efectos adversos en el desarrollo de las crías en dosis superiores a la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 6 mg/día.

Cuando se administró doxepina (30, 100 y 150 mg/kg/día) por vía oral a ratas preñadas durante el período de organogénesis, se observó toxicidad del desarrollo (aumento de la incidencia de anomalías estructurales del feto y disminución del peso corporal del feto) en dosis  $\geq 100$  mg/kg/día. Las exposiciones plasmáticas (AUC) con la dosis sin efectos para la toxicidad del desarrollo embriofetal en ratas (30 mg/kg/día) son aproximadamente 6 y 3 veces las AUC plasmáticas para la doxepina y la nordoxepina (el metabolito primario en humanos), respectivamente, con la DMRH. Cuando se administró por vía oral a conejas preñadas (10, 30 y 60 mg/kg/día) durante el período de organogénesis, los pesos corporales fetales disminuyeron con la dosis más elevada con ausencia de toxicidad materna. Las exposiciones plasmáticas (AUC) con la dosis sin efectos para los efectos sobre el desarrollo (30 mg/kg/día) son aproximadamente 6 y 18 veces las AUC plasmáticas para la doxepina y la nordoxepina, respectivamente, con la DMRH. La administración oral de doxepina (10, 30 y 100 mg/kg/día) a ratas durante el período de embarazo y lactancia provocó una disminución de la supervivencia de las crías y un retraso transitorio del crecimiento con la dosis más elevada. Las exposiciones plasmáticas (AUC) con la dosis sin efectos para los efectos adversos sobre el desarrollo prenatal y postnatal en ratas (30 mg/kg/día) son aproximadamente 3 y 2 veces las AUC plasmáticas para la doxepina y la nordoxepina, respectivamente, con la DMRH.

#### **Parto y trabajo de parto**

Se desconocen los efectos de doxepina sobre el parto y el trabajo de parto en mujeres embarazadas.

Lactancia: la doxepina se excreta a través de la leche materna luego de la administración oral. Se ha informado un caso de apnea y somnolencia en un bebé en período de lactancia cuya madre estaba tomando la dosis máxima de doxepina. Se deben tomar precauciones al administrar **TRYNOCTIL** a mujeres en período de lactancia.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. PROF. 11.037



4787

Uso pediátrico: no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de **TRYNOCTIL** en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Los fármacos que promueven el sueño pueden causar confusión y sedación excesiva en los pacientes de edad avanzada. Se recomienda una dosis inicial de 3 mg para esta población. Además, se recomienda realizar una evaluación antes de considerar el aumento gradual de la dosis [*ver Posología y administración*].

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

*Carcinogénesis*

No se observó potencial carcinogénico cuando se administró doxepina por vía oral a ratones hemicigóticos Tg.rasH2 durante 26 semanas en dosis de 25, 50, 75 y 100 mg/kg/día.

*Mutagénesis*

Los ensayos *in vitro* (mutación bacteriana inversa, aberración cromosómica en linfocitos humanos) e *in vivo* (prueba de micronúcleos en ratas) de la doxepina arrojaron resultados negativos.

*Trastornos de la fertilidad*

Cuando se administró doxepina (10, 30 y 100 mg mg/kg/día) por vía oral a ratas hembra y macho con anterioridad y posterioridad al apareamiento, y durante este, se observaron efectos adversos sobre la fertilidad (aumento del intervalo copulatorio y disminución de los cuerpos lúteos, implantación, embriones viables y tamaño de la camada) y los parámetros espermáticos (aumento de los porcentajes de espermatozoides anormales y disminución de la motilidad espermática). Las exposiciones plasmáticas (AUC) de la doxepina y la nordoxepina con la dosis sin efectos para los efectos adversos en el rendimiento reproductivo y la fertilidad en ratas (10 mg/kg/día) son más bajas en comparación con las exposiciones plasmáticas en humanos con la dosis máxima recomendada en humanos de 6 mg/día.

**Uso en pacientes con deterioro de la función hepática**

Los pacientes con deterioro de la función hepática pueden presentar concentraciones de doxepina más elevadas en comparación con los individuos sanos. Se debe iniciar el tratamiento con **TRYNOCTIL** con una dosis de 3 mg en pacientes con deterioro

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACEÚTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MÉD. PROF. 11.037

rab



4787

de la función hepática. Asimismo, se debe controlar detenidamente a los pacientes para detectar efectos adversos durante el día.

**Uso en pacientes con apnea del sueño**

No se ha estudiado el tratamiento con doxepina en pacientes con apnea obstructiva del sueño. Debido a que los hipnóticos tienen la capacidad de deprimir el impulso respiratorio, se deben tomar precauciones en pacientes con compromiso de la función respiratoria. En pacientes con apnea del sueño grave, en general no se recomienda el uso de **TRYNOCTIL**.

**Reacciones adversas:** las reacciones adversas graves que se enumeran a continuación se analizan en más detalle en otras secciones del prospecto:

- Pensamiento anormal y cambios de comportamiento [*ver Advertencias y precauciones*].
- Riesgo de suicidio y empeoramiento de la depresión [*ver Advertencias y precauciones*].
- Efectos depresores del SNC [*ver Advertencias y precauciones*].

Las reacciones adversas se categorizan según el sistema corporal y se enumeran en orden decreciente de frecuencia según las siguientes definiciones: las reacciones adversas **frecuentes** son aquellas que ocurrieron en una o más ocasiones en al menos 1/100 sujetos; las reacciones adversas **poco frecuentes** son aquellas que ocurrieron en menos de 1/100 sujetos y en más de 1/1000 sujetos. Las reacciones adversas **raras** son aquellas que ocurrieron en menos de 1/1000 sujetos. Las reacciones adversas que se enumeran en la Tabla 1 no se incluyen en la siguiente lista de eventos adversos frecuentes, poco frecuentes y raros.

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático:* Poco frecuentes: anemia;  
Raras: trombocitemia.

*Trastornos cardíacos:* Raras: bloqueo auriculoventricular, palpitaciones, taquicardia, extrasístoles ventriculares.

*Trastornos del oído y del laberinto:* Raras: dolor de oído, hipoacusia, cinetosis, acúfenos, perforación de la membrana timpánica.

*Trastornos oculares:* Poco frecuentes: enrojecimiento ocular, visión borrosa;  
Raras: blefaroespasmos, diplopía, dolor ocular, disminución del lagrimeo.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.S.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. PROF. 11.037

rab



4787

*Trastornos gastrointestinales:* Poco frecuentes: dolor abdominal, sequedad bucal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos; Raras: dispepsia, estreñimiento, recesión gingival, hematoquecia, ampollas labiales.

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:* Poco frecuentes: astenia, dolor torácico, fatiga; Raras: escalofríos, marcha anormal, edema periférico.

*Trastornos hepato biliares:* Raras: hiperbilirrubinemia.

*Trastornos del sistema inmunológico:* Raras: hipersensibilidad.

*Infecciones e infestaciones:* Poco frecuentes: bronquitis, infección fúngica, laringitis, sinusitis, infección dental, infección urinaria, infección viral; Raras: celulitis estafilocócica, infección ocular, foliculitis, gastroenteritis viral, herpes zóster, tenosinovitis infecciosa, gripe, infección de las vías respiratorias inferiores, onicomycosis, faringitis, neumonía.

*Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:* Poco frecuentes: lesiones de columna, caídas, esguinces de las articulaciones; Raras: fractura ósea, laceración cutánea.

*Exploraciones complementarias:* Poco frecuentes: aumento de la glucosa en sangre; Raras: aumento de la alanina aminotransferasa, disminución de la presión arterial, aumento de la presión arterial, segmento ST-T del electrocardiograma anormal, complejo QRS del electrocardiograma anormal, disminución de la frecuencia cardíaca, disminución del recuento de neutrófilos, eje del QRS anormal, aumento de las transaminasas.

*Trastornos del metabolismo y de la nutrición:* Poco frecuentes: anorexia, disminución del apetito, hipercalcemia, hipermagnesemia, aumento del apetito; Raras: hipocalcemia.

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:* Poco frecuentes: artralgia, dolor de espalda, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades; Raras: disminución del rango de movimiento articular, calambre muscular, sensación de pesadez.

*Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos):* Raras: adenocarcinoma pulmonar en estadio I, melanoma maligno.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. PROF. 11.037

rab

*Trastornos del sistema nervioso:* Frecuentes: mareos; Poco frecuentes: disgeusia, letargo, parestesia, síncope; Raras: ageusia, ataxia, accidente cerebrovascular, alteración de la atención, migraña, parálisis del sueño, síncope vasovagal, temblores.

*Trastornos psiquiátricos:* Poco frecuentes: sueños anormales, trastorno de adaptación, ansiedad, depresión; Raras: estado de confusión, estado de ánimo elevado, insomnio, disminución de la libido, pesadillas.

*Trastornos del aparato reproductor y de la mama:* Raras: quiste mamario, dismenorrea.

*Trastornos renales y urinarios:* Raras: disuria, enuresis, hemoglobinuria, nicturia.

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* Poco frecuentes: congestión nasal, dolor faringolaríngeo, congestión sinusal, sibilancias; Raras: tos, crepitante pulmonar, trastorno nasofaríngeo, rinorrea, disnea.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Poco frecuentes: irritación cutánea; Raras: sudor frío, dermatitis, eritema, hiperhidrosis, prurito, erupción cutánea, rosácea.

*Procedimientos médicos y quirúrgicos:* Raras: artrodesis.

*Trastornos vasculares:* Poco frecuentes: palidez; Raras: presión arterial controlada en forma inadecuada, hematoma, sofocos.

Asimismo, las reacciones que se enumeran a continuación se han informado con otros tricíclicos y pueden ser reacciones idiosincrásicas (no relacionadas con la dosis).

*Alérgicas:* fotosensibilización, erupción cutánea.

*Hematológicas:* agranulocitosis, eosinofilia, leucopenia, púrpura, trombocitopenia.

#### **Abuso y dependencia**

##### **Abuso**

La doxepina no está asociada con el abuso potencial en animales o en humanos. Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes para determinar si tienen antecedentes de abuso de fármacos y deben realizar un seguimiento detenido de dichos pacientes y observarlos para detectar signos de mal uso o abuso de la doxepina (p. ej. aumento de la dosis, comportamiento de búsqueda de fármacos).

##### **Dependencia**

En una evaluación breve de los eventos adversos observados durante la discontinuación de la doxepina luego de la administración crónica, no se observaron

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





787

síntomas característicos del síndrome de abstinencia. Por lo tanto, la doxepina no parece producir dependencia física.

**Sobredosificación:** la doxepina se administra en forma rutinaria para indicaciones diferentes del insomnio en dosis de 10 a 50 veces más elevadas que la dosis máxima recomendada de **TRYNOCTIL**.

Se describen los signos y síntomas asociados con el uso de doxepina en dosis mucho más elevadas que la dosis máxima recomendada (dosis excesiva) de **TRYNOCTIL** para el tratamiento del insomnio, ya que son signos y síntomas asociados con múltiplos más elevados de la dosis máxima recomendada (sobredosis crítica).

**Signos y síntomas de la administración de dosis excesivas**

Los siguientes efectos adversos se han asociado con el uso de doxepina en dosis superiores a 6 mg.

*Efectos anticolinérgicos:* estreñimiento y retención urinaria.

*Sistema nervioso central:* desorientación, alucinaciones, adormecimiento, parestesia, síntomas extrapiramidales, convulsiones, disquinesia tardía.

*Cardiovasculares:* hipotensión.

*Gastrointestinales:* estomatitis aftosa, indigestión.

*Endocrinos:* aumento de la libido, inflamación testicular, ginecomastia en los hombres, aumento del tamaño de las mamas y galactorrea en las mujeres, aumento o disminución de los niveles de glucosa en sangre, y síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética.

*Otros:* acúfenos, aumento de peso, transpiración, rubor, ictericia, alopecia, exacerbación del asma, e hiperpirexia (en relación con clorpromazina).

**Signos y síntomas de la sobredosis crítica**

Entre las manifestaciones de la sobredosis crítica con doxepina se incluyen: disritmias cardíacas, hipotensión grave, convulsiones, y depresión del SNC, incluido el estado de coma. Los cambios electrocardiográficos, en particular en el eje del QRS o la amplitud del QRS, son indicadores clínicamente significativos de la toxicidad causada por compuestos tricíclicos. Otros signos de sobredosis pueden incluir, sin carácter limitativo: confusión, alteración de la concentración, alucinaciones visuales transitorias, pupilas dilatadas, agitación, reflejos hiperactivos, estupor, somnolencia, rigidez muscular, vómitos, hipotermia, hiperpirexia.

**Tratamiento recomendado**

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. PROF. 11.037

rab



4787

Debido a que el tratamiento de la sobredosis es complejo y cambiante, se recomienda que el médico se comunique con un centro toxicológico para obtener información actualizada acerca del tratamiento. Además, debe considerarse la posibilidad de una ingesta de múltiples fármacos.

Si se sospecha una sobredosis, se debe obtener un ECG y se debe iniciar el monitoreo cardíaco de inmediato. Las vías respiratorias del paciente deben estar protegidas, se debe establecer una línea intravenosa, y se debe iniciar una descontaminación gástrica. Se recomienda plenamente un mínimo de seis horas de observación con monitoreo cardíaco y la observación para detectar signos de depresión respiratoria o del SNC, hipotensión, disritmias cardíacas y/o bloqueos de conducción, y convulsiones. Si aparecen signos de toxicidad en cualquier momento durante este período, se recomienda prolongar el monitoreo. Se han informado casos de pacientes que han sufrido disritmias mortales mucho tiempo después de la sobredosis; estos pacientes tenían evidencia clínica de intoxicación significativa antes de la muerte y la mayoría de ellos recibió una descontaminación gastrointestinal inadecuada. El monitoreo de los niveles plasmáticos del fármaco no debe guiar el tratamiento del paciente.

#### *Descontaminación gastrointestinal*

Todos los pacientes con sospecha de sobredosis deben recibir una descontaminación gastrointestinal, que debe incluir un lavado gástrico de gran volumen seguido de la administración de carbón activado. Si el estado de conciencia no es adecuado, debe asegurarse la vía respiratoria antes del lavado. La emesis inducida está contraindicada.

#### *Cardiovascular*

Una duración máxima del QRS en las derivaciones de las extremidades de  $\geq 0,10$  segundos puede ser la mejor indicación de la gravedad de la sobredosis. Se debe utilizar la alcalinización sérica, mediante el uso de bicarbonato de sodio por vía intravenosa para mantener el pH sérico en un rango de 7,45 a 7,55 para los pacientes con disritmias y/o aumento de la amplitud del QRS. Si la respuesta del pH es inadecuada, se puede utilizar también la hiperventilación. El uso concomitante de hiperventilación y bicarbonato de sodio debe realizarse con extrema precaución, y con un monitoreo frecuente del pH. Un pH  $> 7,60$  o una  $pCO_2 < 20$  mmHg no son

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. PROF. 11.037

rab



4787

deseables. Las disritmias que no respondan al tratamiento con bicarbonato de sodio/hiperventilación pueden responder a la lidocaína o a la fenitoína. Los antiarrítmicos de tipo 1A y 1C están generalmente contraindicados (p. ej. quinidina, disopiramida y procainamida).

En circunstancias muy poco frecuentes, la hemoperfusión puede ser beneficiosa en la inestabilidad cardiovascular refractaria aguda en pacientes con toxicidad aguda. Sin embargo, se ha informado que la hemodiálisis, la diálisis peritoneal, las transfusiones y la diuresis forzada son ineficaces para el tratamiento de la intoxicación con compuestos tricíclicos.

#### *Sistema nervioso central*

En los pacientes con depresión del SNC, se recomienda la intubación inmediata debido al potencial riesgo de deterioro abrupto. Las convulsiones se deben controlar con benzodiazepinas, o, si estas no resultan eficaces, con otros anticonvulsivos (p. ej. fenobarbital o fenitoína). La administración de fisoestigmina no se recomienda, salvo para el tratamiento de síntomas que comprometan la vida y que no hayan respondido a otros tratamientos, en cuyo caso se debe realizar luego de consultar a un centro toxicológico.

#### *Seguimiento psiquiátrico*

Dado que la sobredosis es a menudo intencional, los pacientes pueden intentar suicidarse de otras formas durante la fase de recuperación. La derivación a un psiquiatra puede resultar adecuada.

#### *Tratamiento pediátrico*

Los principios del tratamiento de la sobredosis en adultos y niños son similares. Es muy recomendable que el médico se contacte con un centro toxicológico para el tratamiento pediátrico específico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

**Presentación:** envases con 10, 15, 30, 100 y 500 comprimidos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. PROP. 11.037

rab

Fecha de última revisión: .../.../...

**Forma de conservación**

- Conservar en lugar seco fresco y seco a temperatura inferior a 30°C. Proteger de la luz.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

**INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

Los médicos que receten TRYNOCTIL deberán informar a los pacientes, a sus familias y a las personas a cargo de su cuidado acerca de los beneficios y los riesgos asociados con el tratamiento con fármacos hipnóticos. Asimismo, asesorarlos con respecto al uso adecuado del medicamento e indicarles que lean la Guía del medicamento que aparece al final de este documento [ver la Guía del medicamento].

**Somnolencia al conducir y otros comportamientos complejos**

Se han informado casos de personas que se han levantado de la cama luego de haber tomado un fármaco hipnótico y han conducido un automóvil sin estar totalmente despiertas. En general, estas personas no recuerdan el evento. Si un paciente presenta un episodio de esas características, se debe informar al médico de inmediato, ya que la somnolencia al conducir puede resultar peligrosa. Es más probable que se produzca este comportamiento cuando se toma un hipnótico junto con alcohol o con otros depresores del sistema nervioso central [ver Advertencias y precauciones e Interacciones medicamentosas]. Se han informado otros comportamientos complejos (p.ej. preparar e ingerir comida, hacer llamadas telefónicas, o tener relaciones sexuales) en pacientes que no se encontraban totalmente despiertos luego de haber tomado un hipnótico. Como sucede con la somnolencia al conducir, en general los pacientes no recuerdan estos eventos.

rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAB. PROF. 11.037



4787

Asimismo, se debe aconsejar a los pacientes que informen al médico que recetó **TRYNOCTIL** todos los medicamentos concomitantes y eventos como la somnolencia al conducir y otros comportamientos complejos.

**Riesgo de suicidio y empeoramiento de la depresión**

Se debe alentar a los pacientes, a sus familias y a las personas a cargo de su cuidado a que estén atentos al empeoramiento de la depresión, incluidas las ideaciones y las acciones suicidas. Dichos síntomas se deben informar al médico que le recetó el medicamento al paciente.

**Instrucciones de administración**

Se debe recomendar a los pacientes que tomen **TRYNOCTIL** dentro de los 30 minutos antes de irse a dormir y que limiten sus actividades a aquellas que sean necesarias para prepararse para dormir. Los comprimidos **TRYNOCTIL** no se deben tomar con una comida o inmediatamente después de una comida [*ver Posología y administración*]. Se debe indicar a los pacientes que **NO** deben tomar **TRYNOCTIL** mientras toman alcohol [*ver Advertencias y precauciones e Interacciones medicamentosas*].

**GUÍA DEL MEDICAMENTO**

**Comprimidos TRYNOCTIL**

(doxepina)

Lea esta Guía del Medicamento antes de comenzar a tomar **TRYNOCTIL** y cada vez que repita la receta; puede haber información nueva. Esta información no reemplaza la consulta con su médico respecto de su afección o su tratamiento.

Como sucede con todos los medicamentos hipnóticos existe la posibilidad que se sienta somnoliento al día siguiente de haber tomado **TRYNOCTIL**. **No conduzca ni realice otras actividades peligrosas luego de tomar TRYNOCTIL hasta que se sienta totalmente despierto.**

Al igual que con otros fármacos hipnóticos, luego de tomar **TRYNOCTIL** es posible que usted se levante de la cama sin estar totalmente despierto y que realice una actividad sin saber que la está realizando. **A la mañana siguiente, es posible que usted no recuerde lo que hizo durante la noche.** Es más probable que realice estas actividades si toma alcohol u otros fármacos que le provoquen sueño

LABORATORIOS CASASCO S.A. I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. PROF. 11.037

rab



4787

junto con **TRYNOCTIL**. Entre las actividades que se han informado se incluyen las siguientes:

- conducir un automóvil (somnolencia al conducir)
- preparar e ingerir comida
- hablar por teléfono
- tener relaciones sexuales
- sonambulismo

**Importante**

**1. Tome TRYNOCTIL exactamente como se lo indicó el médico**

- No tome una dosis de **TRYNOCTIL** que exceda la dosis indicada.
- Tome **TRYNOCTIL** dentro de los 30 minutos antes de la hora de dormir. Luego de tomar **TRYNOCTIL**, solo debe realizar las actividades necesarias para prepararse para dormir.

**2. No tome TRYNOCTIL**

- con alcohol
- si toma otros medicamentos que le pueden provocar sueño. Informe a su profesional de la salud acerca de todos los medicamentos que toma. Su profesional de la salud le dirá si puede tomar **TRYNOCTIL** junto con otros medicamentos.
- si no puede dormir una noche completa antes de tener que estar activo nuevamente.

**¿Qué es TRYNOCTIL?**

**TRYNOCTIL** es un fármaco hipnótico (somniafero) que se utiliza para tratar a las personas que tienen dificultades para mantener el sueño.

**¿Quiénes no deben tomar TRYNOCTIL?**

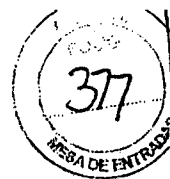
No debe tomar **TRYNOCTIL** si:

- está tomando un fármaco inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) o ha tomado un IMAO durante los últimos 14 días (2 semanas). Consulte a su profesional de la salud si no sabe si el fármaco que está tomando es un IMAO.
- tiene un problema ocular denominado glaucoma de ángulo cerrado, para el cual no está recibiendo tratamiento.
- tiene problemas para orinar.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACEUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. PROF. 11.887

rab



787

- es alérgico a cualquiera de los ingredientes de **TRYNOCTIL**. Consulte la lista completa de ingredientes de **TRYNOCTIL** que figura al final de esta Guía del medicamento.

Se desconoce si **TRYNOCTIL** es seguro y eficaz en los niños.

**¿Qué debo decirle a mi médico antes de recibir TRYNOCTIL?**

Antes de tomar **TRYNOCTIL** lea "Quiénes no deben tomar **TRYNOCTIL**" e informe a su médico si

- tiene antecedentes de depresión, enfermedad mental, o ideaciones suicidas
- tiene apnea del sueño
- tiene problemas renales o hepáticos
- tiene antecedentes de abuso de fármacos o de alcohol, o de adicción a fármacos o al alcohol
- tiene antecedentes de glaucoma o retención urinaria
- tiene otras afecciones médicas

• está embarazada o tiene planes de quedar embarazada. Se desconoce si **TRYNOCTIL** puede dañar al bebé que aún no ha nacido. Consulte a su médico si usted está embarazada o si tiene planes de quedar embarazada.

• está amamantando o tiene planes de amamantar. **TRYNOCTIL** puede pasar a la leche materna y puede dañar al bebé. Consulte a su médico cuál es la mejor manera de alimentar a su bebé si toma **TRYNOCTIL**. No debe amamantar mientras toma **TRYNOCTIL**.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

**TRYNOCTIL** y otros medicamentos pueden provocar interacciones y causar efectos colaterales. **TRYNOCTIL** puede afectar la acción de otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar la acción de **TRYNOCTIL**. En particular, informe a su médico si toma:

- un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO). Lea "**¿Quiénes no deben tomar TRYNOCTIL?**"
- cimetidina u otros fármacos que pueden afectar ciertas enzimas hepáticas

LABORATORIOS CASASCO S.A. 

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACEÚTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. PROF. 11.037

rab



87

• ciertos medicamentos para tratar la alergia (antihistamínicos) u otros medicamentos que le pueden provocar sueño o que pueden afectar su respiración  
Consulte a su médico o farmacéutico si no sabe si el medicamento que toma es alguno de los enumerados.

Usted debe conocer los medicamentos que toma. Lleve una lista de los medicamentos que toma para mostrársela a su médico o farmacéutico cada vez que compra un medicamento nuevo.

#### ¿Cómo debo tomar TRYNOCTIL?

- Tome TRYNOCTIL exactamente como se lo indicó su médico.
- Su médico le indicará la cantidad de TRYNOCTIL que debe tomar y cuándo lo debe tomar.
- Su médico puede cambiar la dosis de ser necesario.
- Tome TRYNOCTIL dentro de los 30 minutos antes de la hora de dormir. Luego de tomar TRYNOCTIL, debe limitar sus actividades únicamente a aquellas necesarias para prepararse para dormir.
- No tome TRYNOCTIL luego de una comida. Es posible que TRYNOCTIL no produzca su efecto, o que le provoque sueño al día siguiente si lo toma con una comida o inmediatamente después de una comida.
- No tome TRYNOCTIL si no puede dormir una noche completa antes de tener que estar activo nuevamente.
- Comuníquese con su médico si sus problemas para dormir empeoran o no mejoran luego de 7 a 10 días. Esto puede significar que existe otra afección que causa sus problemas para dormir.
- Si toma mucha cantidad de TRYNOCTIL, llame a su médico o procure ayuda médica de inmediato.

#### ¿Qué debo evitar mientras tomo TRYNOCTIL?

- No debe tomar alcohol mientras toma TRYNOCTIL. El alcohol puede incrementar la posibilidad de que presente efectos colaterales a causa de TRYNOCTIL.
- No debe conducir, operar maquinaria pesada, ni realizar otras actividades peligrosas luego de tomar TRYNOCTIL.

#### ¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de TRYNOCTIL?

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

rab





87

Los efectos colaterales más frecuentes de **TRYNOCTIL** son la somnolencia o el cansancio.

**Comuníquese de inmediato con su médico si descubre que ha realizado cualquiera de las actividades mencionadas anteriormente luego de tomar TRYNOCTIL.**

Informe a su médico si presenta cualquier efecto colateral que le provoque una molestia o que no desaparezca.

Estos no son todos los efectos colaterales posibles de **TRYNOCTIL**. Para obtener más información consulte a su médico.

**¿Cómo debo conservar los comprimidos TRYNOCTIL?**

- Conserve los comprimidos **TRYNOCTIL** en lugar fresco y seco a temperatura inferior a 30°C.
- Conserve los comprimidos de **TRYNOCTIL** en su envase bien cerrado y protéjalos de la luz. Deseche los comprimidos que estén vencidos o que ya no necesite en forma segura.
- **Mantenga los comprimidos TRYNOCTIL y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños.**

No utilice **TRYNOCTIL** para una afección para la que no se indicó. No comparta **TRYNOCTIL** con otras personas, aunque usted crea que tienen los mismos síntomas que usted tiene. Puede hacerles daño.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. PROF. 11.037

rab