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

DISPOSICIÓN Nº 2704

BUENOS AIRES, 08 MAY 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012409-12-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica(ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. 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.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos Nº 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).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de

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

DISPOSICIÓN Nº 2704

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 transcriptos 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 el Decreto Nº 1490/92 y del Decreto Nº 425/10.

Por ello;

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

DISPOSICIÓN Nº 2704

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 INSOLID y nombre/s genérico/s DOXEPINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., 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 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

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

DISPOSICIÓN Nº 2704

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:1-0047-0000-012409-12-5

DISPOSICIÓN Nº:

2704

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

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 Nº: 2704

Nombre comercial: INSOLID.

Nombre/s genérico/s: DOXEPINA.

Industria: ARGENTINA.

Nombre o razón social del establecimiento/s elaborador/es de las formas farmacéuticas comprimidos 3 y 6 mg, DONATO ZURLO Y CIA S.R.L., LABORATORIOS FRASCA S.R.L., VICROFER S.R.L.

Lugar/es de elaboración: VIRGILIO Nº 844/56, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES. GALICIA Nº 2652/66, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES. SANTA ROSA Nº 3676, SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Lugar/es de acondicionamiento primario y secundario: CALLE 3 Nº 517/519, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

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

2704

Nombre Comercial: INSOLID.

Clasificación ATC: N06AA12.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO A CORTO PLAZO DEL INSOMNIO PRIMARIO (SEGÚN CRITERIOS DEL DSM IV).

Concentración/es: 3 mg DE DOXEPINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DOXEPINA 3 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.5 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.75 mg, LACA INDIGOTINA E 132 0.15 mg, CELLACTOSE 80 144.2 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10 Y 30 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10 Y 30 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30ºC.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: INSOLID.

Clasificación ATC: N06AA12.

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 DEL DSM IV).

Concentración/es: 6 mg DE DOXEPINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DOXEPINA 6 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.5 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.75 mg, LACA INDIGOTINA E 132 0.75 mg, CELLACTOSE 80 140.2 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10 Y 30 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10 Y 30 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30ºC.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 2704

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

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 2704

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

Laboratorios
RICHMOND

INSOLID

2704

5. PROYECTO DE ROTULO

INSOLID
DOXEPINA 3 mg
COMPRIMIDOS

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Fórmula Cualicuantitativa

Cada comprimido contiene: Doxepina (como clorhidrato) 3,00 mg.

Excipientes: Cellactose 80, Dióxido de Silicio Coloidal, Laca Indigotina E132, Estearato de Magnesio.

Posología:

Ver prospecto adjunto.

Conservación:

En su envase original, a temperatura inferior a 30° C. No congelar ni frizar.

Presentación:

Estuches conteniendo 10 comprimidos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº

LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Cap. Fed. (C1427CIU)
DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos - Farmacéutico.

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica"

Elaborado en:
Laboratorios Donato Zurlo & CIA S.R.L.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.
Laboratorios Frasca S.R.L.

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond – Parque Industrial Pilar

Fecha de la última revisión: ...../...../.....

Nota: igual texto para 30 comprimidos.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Tecnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

Laboratorios
RICHMOND

INSOLID

2704

5. PROYECTO DE ROTULO

INSOLID
DOXEPINA 6 mg
COMPRIMIDOS

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Fórmula Cualicuantitativa

Cada comprimido contiene: Doxepina (como clorhidrato) 6,00 mg. Cellactose 80, Dióxido de Silicio Coloidal, Laca Indigotina E132, Estearato de Magnesio.

Posología:

Ver prospecto adjunto.

Conservación:

En su envase original, a temperatura inferior a 30° C. No congelar ni frizar.

Presentación:

Estuches conteniendo 10 comprimidos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº

LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Cap. Fed. (C1427CIU)
DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos - Farmacéutico.

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica"

Elaborado en:
Laboratorios Donato Zurlo & CIA S.R.L.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.
Laboratorios Frasca S.R.L.

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond – Parque Industrial Pilar

Fecha de la última revisión: ...../...../.....

Nota: igual texto para 30 comprimidos.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

Laboratorios
RICHMOND

INSOLID

ANMAT FOLIO Nº 395 MESA DE ENTRADAS

2704

6. PROYECTO DE PROSPECTO

DOXEPINA 3 y 6 mg
COMPRIMIDOS

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Fórmula Cualicuantitativa

Cada comprimido de Doxepina 3 mg contiene:

Doxepina (como clorhidrato) 3,00 mg. Cellactose 80, Dióxido de Silicio Coloidal, Laca Indigotina E132, Estearato de Magnesio.

Cada comprimido de Doxepina 6 mg contiene:

Doxepina (como clorhidrato) 6,00 mg. Cellactose 80, Dióxido de Silicio Coloidal, Laca Indigotina E132, Estearato de Magnesio.

ACCION TERAPEUTICA

Antidepresivo. Inhibidor no selectivo de la recaptación de aminas.
Código ATC: N06AA12

INDICACIONES

Doxepina está indicada para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario (según criterios del DSM-IV).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

ACCION FARMACOLOGICA

Dexepina se une con gran afinidad al receptor de histamina H_1 (Ki< 1 nM) donde funciona como antagonista. El mecanismo de acción de doxepina no se conoce de manera exacta pero se cree que el efecto de la mantención del sueño se debe a su antagonismo del receptor H_1.

Estudios publicados sobre la prolongación del intervalo QTc en sujetos sanos, revelan que doxepina no tiene efecto sobre los intervalos QT u otros parámetros electrocardiográficos después de múltiples dosis diarias de hasta 50 mg.

Farmacocinética

-Absorción: El tiempo medio para alcanzar las concentraciones máximas ($T_{máx}$) de doxepina es de 3,5 horas luego de la administracion oral de una dosis de 6 mg a sujetos sanos en ayunas. Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) aumentan de manera aproximadamente proporcional a la dosis para las dosis de 3 mg y 6 mg. El AUC aumenta en un 41% y la $C_{máx}$ en un 15% cuando se administrán 6 mg de Doxepina con una comida rica en grasas.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.584

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

ANMAT FOLIO 360 MESA DE ENTRADAS

-Distribución: La doxepina y la desmetildoxepina se distribuyen de forma generalizada por todo el organismo. El volumen aparente de distribución luego de una dosis oral simple de 6 mg es de 11,930 litros.Doxepina se une a las proteinas plasmáticas en un 80%.

-Metabolismo: Luego de la administración oral, Doxepina es ampliamente metabolizada por oxidación y demetilacion. El metabolito principal es N-desmetil doxepina.
El metabolito principal sufre una biotransformación adicional a conjugados glucurónidos.
Estudios *in vitro* han demostrado que CYP2C19 y CYP2D6 son las principales enzimas involucradas en el metabolismo de doxepina, y que CYP1A2 y CYP2C9 estan involucradas en menor grado.
Doxepina no parece tener efectos inhibitorios sobre las enzimas humanas CYP a dosis terapéuticas. El potencial de doxepina para inducir enzimas metabolizadoras se desconoce. Doxepina no es un sustrato de la Pgp.

-Eliminación: La doxepina se elimina por orina, principalmente en forma de sus metabolitos conjugados.
Menos del 3 % de la dosis se excreta en orina como Doxepina inalterada o nordoxepina. La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de doxepina fue de 15,3 horas y para nordoxepina, de 31 horas.

POSOLOGIA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

La dosis de Doxepina debe ser individualizada. El uso de hipnóticos debe ser limitado a períodos de 7 a 10 días y reevaluación del paciente si se considera prolongar el tratamiento por 2 o 3 semanas.

Dosificación en adultos

La dosis recomendada en adultos es de 6 mg diarios. Una dosis de 3 mg una vez al día puede ser apropiado para algunos pacientes, si está clínicamente indicado.

Dosificación en ancianos

La dosis inicial recomendada en ancianos (mayores de 65 años) es de 3 mg diarios. La dosis diaria puede incrementarse a 6 mg, si está clínicamente indicado.

Doxepina debe administrarse dentro de los 30 minutos previos a acostarse.
Para minimizar los posibles efectos del día siguiente, Doxepina no debe administrarse dentro de las 3 horas de la ingesta de alimentos.
La dosis total de Doxepina no debe exceder los 6 mg por día.

CONTRAINDICACIONES

Doxepina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad demostrada al principio activo o a alguno de los excipientes.
Está contraindicada su administración con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO).
Está contraindicada en pacientes con glaucoma o retención urinaria severa.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.561

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

2702

ADVERTENCIAS

Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio

En los pacientes deprimidos principalmente, se ha reportado empeoramiento de la depresión, incluyendo pensamientos y comportamientos suicidas (incluyendo suicidios) en asociación con el uso de hipnóticos.

Dexepina es un antidepresivo en dosis 10 a 100 veces mayores que estas. Los antidepresivos aumentan el riesgo de pensamiento y comportamiento suicida comparado con placebo en niños, adolescentes, y adultos jóvenes en estudios de corto plazo de trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos. No se puede excluir el riesgo de la dosis más baja de Doxepina.

Rara vez se puede determinar con certeza si un caso particular de los comportamientos anormales antes mencionados es inducido por fármacos, de origen espontáneo, o como resultado de un trastorno subyacente psiquiátrico o físico. No obstante, la aparición de cualquier signo de comportamiento o síntoma de preocupación requiere evaluación cuidadosa e inmediata.

Necesidad de evaluar la presencia de diagnósticos comórbidos

Debido a que las alteraciones del sueño puede ser la manifestación de un trastorno físico y/o psiquiátrico, el tratamiento sintomático del insomnio debe iniciarse sólo después de una cuidadosa evaluación del paciente. **El fracaso en la remisión del insomnio luego de 7 a 10 días de tratamiento puede indicar la presencia de una enfermedad médica o psiquiátrica que debe ser evaluada.** La exacerbación del insomnio o la aparición de nuevas anomalías en el pensamiento o comportamiento pueden ser consecuencia de un desorden físico o psiquiátrico no diagnosticado. Tales hallazgos han surgido durante el curso de tratamiento con drogas hipnóticas.

Pensamiento anormal y cambios en el comportamiento

Comportamientos complejos tales como quedarse dormido al conducir, han sido reportados con hipnóticos. Estos eventos pueden ocurrir en personas que han recibido hipnóticos previamente o no. Aunque los comportamientos tales como quedarse dormido al conducir pueden ocurrir con los hipnóticos solos a dosis terapéuticas, el uso de alcohol y otros depresores del sistema nervioso central hipnóticos parece aumentar el riesgo de tales conductas, al igual que el uso de hipnóticos en dosis que exceden el máximo recomendado. Debido al riesgo para el paciente y la comunidad, la discontinuación de Doxepina debe considerarse seriamente para pacientes que informan un episodio de somnolencia al dormir. Otros comportamientos complejos (ej: cocinar y comer, hacer llamados o tener sexo) han sido reportados en pacientes que no están completamente despiertos luego de tomar un hipnótico. Al igual que los pacientes con somnolencia al conducir por lo general no recuerdan estos eventos. Amnesia, ansiedad y otros síntomas neuropsiquiátricos pueden ocurrir de manera impredecible.

Efectos depresores del sistema nervioso central

Después de tomar Doxepina, los pacientes deben limitar sus actividades a las que sean necesarias para prepararse para la cama. Los pacientes deben evitar realizar actividades peligrosas, como conducir un vehículo o maquinaria pesada, por la

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

noche luego de tomar Doxepina, y deben ser advertidos sobre el posible deterioro en el desempeño de tales actividades que pueden ocurrir el día posterior a la ingestión.
Cuando se administra Doxepina, los efectos sedantes de bebidas alcoholicos, antihistamínicos sedantes, y otros depresores del sistema nervioso central pueden potenciarse. Los pacientes no deben consumir alcohol con Doxepina. Deben ser advertidos acerca de potenciales efectos adictivos de Doxepina usada en combinación con depresores del sistema nervioso central o antihistamínicos sedantes.

PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

-Drogas Metabolizadas por el Citocromo P450 2D6: Doxepina se metaboliza principalmente por isoenzimas hepáticas P450 y CYP2D6, y en menor medida, por CYP1A2 y CYP2C9. Inhibidores de estas isoenzimas pueden incrementar la exposición a doxepina cuando se administran concomitantemente. Doxepina no es un inhibidor de las isoenzimas CYP a concentraciones terapéuticas relevantes. La habilidad de Doxepina de inducir a las isoenzimas CYP se desconoce.

-Inhibidores de la MAO (IMAO): Han sido reportados sfectos adversos serios e incluso muerte luego del uso concomitante de ciertas drogas con IMAO. Por lo tanto los IMAO deben ser suspendidos al menos dos semanas previas al inicio cuidadoso de la terapia con doxepina. El tiempo exacto puede variar y es dependiente del IMAO particular que está siendo usado, el lapso de tiempo que ha sido administrado y la dosificación involucrada.

-Cimetidina: La exposición a Doxepina se duplica con la administracion concomitante de cimetidina, un inhibidor no específico de las isoenzimas CYP. Se recomienda una dosis máxima de 3 mg para pacientes adultos y ancianos cuando cimetidina se acodaministra con Doxepina.

-Alcohol: Se debe tener en cuenta que la ingestión de alcohol puede aumentar el peligro inherente a cualquier sobredosificación sea intencional o no intencional de doxepina.

-Tolazamida: Un caso de hipoglucemia grave ha sido reportado en un paciente diabético tipo II mantenido con tolazamida (1 g/dia) 11 días después de la adición de doxepina (75 mg/día).

-Depresores del SNC y Antihistamínicos Sedantes: El efecto sedante de depresores del SNC y antihistamínicos sedantes puede verse potenciado.

-Sertralina: De acuerdo a la bibliografía consultada las concentraciones plasmáticas de Doxepina aumentan al administrarse con sertralina HCl, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. Luego de la coadministración de 6 mg de Doxepina con 50 mg de sertralina, el AUC y la Cmax de Doxepina es aproximadamente 21% y 32% mayor, respectivamente, que cuando se administra Doxepina sola.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

Empleo en embarazo

Categoría C
No hay estudios adecuados y bien controlados de Doxepina en mujeres embarazadas. Doxepina debe administrarse durante el embarazo solo si el potencial beneficio justifica el riesgo para el feto.

Empleo en lactancia

Doxepina se excreta en leche materna luego de la administracion oral. Debe tenerse precaucion al administrar Doxepina a una mujer que amamante.

Empleo en pediatría

La seguridad y efectividad en niños menores a 12 no ha sido estaolecida por lo tanto no se recomienda el uso de doxepina.
Un médico que considere el uso de doxepina en un niño o adolescente debe considerar los riesgos potenciales en relación con la necesidad clínica.

Empleo en ancianos

No se hizo una determinación para saber si los estudios clínicos controlados de doxepina incluyeron suficiente número de individuos mayores a 65 años o más para definir las diferencias en la respuesta, respecto de individuos más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los jóvenes aunque una mayor sensibilidad por parte de algunos pacientes no puede ser descartada.

Las drogas sedantes pueden causar confusión y sobresedación en los ancianos; se recomienda una dosis incicial de 3 mg en esta población y una evaluación previa a considerar un aumento de la dosis.

Empleo en pacientes con insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden presentar mayores concentraciones de doxepina que individuos sanos. Iniciar el tratamiento de con 3 mg en pacientes con insuficiencia hepática y monitorear estrechamente efectos adversos que puedan presentarse durante el dia.

Empleo en pacientes con apnea del sueño

Doxepina no ha sido estudiada en pacientes con apnea obstructiva del sueño. Debido a que los hipnoticos tienen la capacidad de deprimir el centro respiratorio, se deben tomar precauciones si Doxepina se receta a pacientes con la función resporatoria comprometida. En pacientes con apnea del sueño severa, generalmente no se recomienda el uso de Doxepina.

REACCIONES ADVERSAS

-Trastornos Cardiovasculares: Raro: bloqueo atrioventricular; palpitaciones; taquicardia, extrasistoles ventriculres.

-Trastorno Metabólicos y de Nutrición: Poco frecuente: anorexia, disminución del apetito, hipercalemia, hipermagnesemia, aumento del apetito; Raro: hipocalemia.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

-Trastornos Musculoesquelético y Tejido Conectivo: Poco frecuente: artralgia, dolor de espalda, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades; Raro: amplitud del movimiento articular disminuido, clambre, sensación de pesadez.

-Trastornos Oculares: Poco frecuente: enrojecimiento, visión borrosa; Raro: blefaroespasmo, diplopia, dolor de ojo, disminución del lagrimeo.

-Hematológicos: Infrecuente: anemia; Raro: trombocitopenia. También pueden ocurrir: agranulocitosis, eosinofilia, lucopenia, purpura, trombocitopenia.

-Trastornos del Oído: Raro: dolor de oído, hipoacusia, enfermedad del movimiento, tinnitus, perforación de la membrana timpánica.

-Trastornos Gastrointestinales: Poco frecuentes: dolor abdominal, sequedad bucal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos; Raro: dispepsia, constipación, recesión gingival, hematoquecia, ampolla labial.

-Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Adminsitracion: Poco frecuente: astenia, dolor de pecho, fatiga; Raro: escalosfrios, alteración de la marcha, edema periférico.

-Trastornos Hepatobiliares: Raro: Hiperbilirrubinemia.

-Infecciones e Infestaciones: Poco frecuente: bronquitis, infección fúngica, laringitis, sinusitis, infección dental, infección urinaria, infección viral; Raro: celulitis estafilocócica, infección ocular, foliculitis, gastroenteritis viral, herpes zoster, tenosinovitis infecciosa, influenza, infección del tracto respiratorio inferior, onicomicosis, faringitis, neumonía.

-Trastornos del Sistema Inmune: Raro: hipersensibilidad

-Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos: Poco frecuente: congestion nasal, dolor faringolaringeal, congestion sinusal, sibilancia; Raro: tos, sonidos crepitantes de pulmones, trastorno nasofaringeo, rinorrea, disnea.

-Trastornos de Piel y Tejdo Subcutáneo: Poco frecuente: irritación de la piel; Raro: sudor frio, dermatitis, eritema, hiperhidrosis, prurito, rash, rosácea.

-Lesiones Traumáticas, Intoxicaciones y Complicaciones de Procedimientos Terapéuticos: Poco frecuente: lesiones en la espalda, caída, esguince; Raro: fractura de hueso, laceración en la piel.

-Neoplasias Benignas, Malignas y no Especificadas (incluyendo quistes y pólipos): Raro: adenocarcinoma de pulmon estadio I, melanoma maligno.

-Trastornos Psiquiátricos: Poco frecuente: sueños anormales, trastorno de adaptación, ansiedad, depresión; Raro: estado de confusión, euforia, insomnia, disminución de la libido, pesadillas.

-Trastornos Renales y Urinarios: Raro: disuria, enuresis, hemoglobinuria, nocturia.

-Trastornos del Sistema Reproductivo y Mamas: Raro: quiste mamario, dismenorrea.

-Trastornos del Sistema Nervioso: Frecuente: vértigo; Poco frecuente: disgeusia, letargia, parestesia, sincope; Raro: ageusia, ataxia, accidente

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

cerebrovascular, perdida de atención, migraña, paralisis del sueño, sincope vasovagal, temblor.

-Trastornos Vasculares: Poco frecuente: palidez; Raro: presión arterial mal controlada, hematoma, sofocos.

-Otros: Poco frecuente: aumento de glucosa en sangre; Raro: aumento de la alanina aminotransferasa, segmento ST-T del electrocardiograma anormal, complejo QRS anormal, disminución de la frecuencia cardiaca, QRS axis anormal, aumento de transaminasas. También puede ocurrir al igual que con otros tricíclicos: fotosensibilización y rash.

Abuso y dependencia

Doxepina no fue a sociada con potencial de abuso en animales o en humanos. Los médicos deben evaluar cuidadosamente los pacientes para la antecedentes de abuso de drogas y seguir de cerca a tales pacientes, observándolos en busca de signos de mal uso o abuso de Doxepina.
Doxepina no parece producir dependencia física.

SOBREDOSIFICACION

Como el tratamiento de la sobredosis es más complejo y cambiante, se recomienda que el médico contacte un centro de envenenamiento para obtener información actualizada sobre el tratamiento. Además, debe considerarse la posibilidad de una ingestión múltiples fármacos.

En caso de que se sospeche una sobredosis, debe realizarse un ECG e iniciar la monitorización cardíaca inmediatamente. Debe protegerse la vía respiratoria del paciente, una linea intravenosa debe establecerse, y se debe iniciar la descontaminación gástrica. Un mínimo de 6 horas de observación con monitoreo cardíaco y observación de los signos del SNC o depresión respiratoria, hipotensión, disritmias cardiacas y/o bloqueos de conducción, y convulsiones se recomienda ampliamente. Si se desarrollan signos de toxicidad en cualquier momento durante este periodo, se recomienda un seguimiento prolongado. Hay informes de casos de pacientes ingresados que sucumben a las arritmias fatales más tarde después de una sobredosis; estos pacientes presentaban evidencia clínica de una toxicidad significativa antes de la muerte y la mayoría recibió una inadecuada descontaminación gastrointestinal. El tratamiento del paciente no debe guiarse por la monitorización de los niveles plasmáticos del fármaco.

Las manifestaciones críticas de la sobredosis incluyen: disritmias cardiacas, hipotensión severa, convulsiones, y depresión del SNC, incluyendo coma. Los cambios en el electrocardiograma, particularmente en el eje o ancho del QRS son indicadores clínicamente significativos de toxicidad con antidepresivos tricíclicos.

Otros signos de sobredosis pueden incluir: confusión, concentración alterada, alucinaciones visuales transitorias, pupilas dilatadas, agitación, reflejos hiperactivos, estupor, somnolencia, rigidez muscular, vómitos, hipotermia, hiperpirexia.

Descontaminación Gastrointestinal

Todos los pacientes sospechados de sobredosis deben recibir descontaminación gastrointestinal. Esto debe incluir lavado gástrico con gran volumen seguido de

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

carbón activado. Si falla la conciencia, la vía aérea debe ser asegurada previamente al lavado. La emesis esta contraindicada.

Cardiovascular

La duración del QRS en su máxima derivación ≥ 0,10 segundos puede ser la mejor indicación de la severidad en la sobredosis. Se debe usar bicarbonato de sodio intravenoso para mantener el pH sérico en el rango de 7,45 a 7,55. Si la respuesta al pH es inadecuada, puede usarse también hiperventilación. El uso concomitante de hiperventilación y bicarbonato de sodio debe ser realizado con extremo cuidado, con monitoreo de pH frecuente. Son indeseables un pH > 7,60 ó pCO_2 <20 mm Hg. Las disritmias que no responden a la terapia con bicarbonato de sodio/hiperventilación pueden responder con lidocaina, bretilio o fenitoína. Los antiarrítmicos tipo 1A y 1C están contraindicados generalmente (por ej quinidina, disopiramida y procainamida).

En instancias raras, la hemoperfusión puede ser beneficiosa en la inestabilidad cardiovascular refractaria en pacientes con toxicidad aguda. Sin embargo, la hemodiálisis, la diálisis peritoneal, las transfusiones de intercambios, y las diuresis forzadas se han reportados como generalmente inefectivas en la intoxicación con antidepresivos triciclicos.

SNC

En pacientes con depresión del SNC, se aconseja intubación temprana debido al abrupto potencial de deterioro. Las convulsiones deben ser controladas con benzodiazepinas, o si estas son inefectivas, otros anticonvulsivantes (por ejemplo fenobarbital, fenitoina). No se recomienda fisostigmina excepto para tratar los síntomas que pongan en riesgo la vida que no han respondido a otras terapias y sólo en consulta con un centro de intoxicaciones.

Seguimiento Psiquiátrico

Ya que la sobredosis es frecuentemente deliberada, los pacientes pueden intentar suicidarse por otros medios durante la fase de recuperación. Se debe realizar un seguimiento apropiado de los pacientes.

Manejo Pediátrico

Los principios del manejo de la sobredosis en niños y adultos son similares. Se recomienda que el médico contacte a un centro de intoxicaciones para realizar el tratamiento pediátrico específico.

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

- **Hospital de Pediatría R. Gutiérrez. Tel: (011) 4962-6666/2247.**
- **Hospital A. Posadas. Tel: (011) 4658-7777/4654-6648**

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

Laboratorios
RICHMOND

INSOLID

2704

PRESENTACION

Envases conteniendo 10 y 30 comprimidos

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

En su envase original, a temperatura ambiente inferior a 30° C.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº

LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Cap. Fed. (C1427CIU)
DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos - Farmacéutico.

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica"

Elaborado en:

Laboratorios Donato Zurlo & CIA S.R.L.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.
Laboratorios Frasca S.R.L.

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond – Parque Industrial Pilar

Fecha de última revisión: ...../...../.....

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-012409-12-5

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 2704, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: INSOLID.

Nombre/s genérico/s: DOXEPINA.

Industria: ARGENTINA.

Nombre o razón social del establecimiento/s elaborador/es de las formas farmacéuticas comprimidos 3 y 6 mg, DONATO ZURLO Y CIA S.R.L., LABORATORIOS FRASCA S.R.L., VICROFER S.R.L.

Lugar/es de elaboración: VIRGILIO Nº 844/56, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES. GALICIA Nº 2652/66, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES. SANTA ROSA Nº 3676, SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Lugar/es de acondicionamiento primario y secundario: CALLE 3 Nº 517/519, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: INSOLID.

Clasificación ATC: N06AA12.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO A CORTO PLAZO DEL INSOMNIO PRIMARIO (SEGÚN CRITERIOS DEL DSM IV).

Concentración/es: 3 mg DE DOXEPINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DOXEPINA 3 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.5 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.75 mg, LACA INDIGOTINA E 132 0.15 mg, CELLACTOSE 80 144.2 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10 Y 30 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10 Y 30 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30ºC.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: INSOLID.

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

Clasificación ATC: N06AA12.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO A CORTO PLAZO DEL INSOMNIO PRIMARIO (SEGÚN CRITERIOS DEL DSM IV).

Concentración/es: 6 mg DE DOXEPINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DOXEPINA 6 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.5 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.75 mg, LACA INDIGOTINA E 132 0.75 mg, CELLACTOSE 80 140.2 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10 Y 30 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10 Y 30 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30ºC.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. el Certificado Nº 57119, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 08 MAY 2013 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 2704

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