

## MONOGRAPHIE DU PRODUIT

<sup>Pr</sup>MAR-DOXEPIN

Capsules de Chlorhydrate de Doxépine

10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg doxépine  
(sous forme de chlorhydrate de doxépine)

USP

ANTIDÉPRESSEUR ET ANXIOLYTIQUE

Marcan Pharmaceuticals Inc.  
2 Gurudwara Road, Suite #112  
Ottawa Ontario,  
K2E 1A2

Date de préparation :  
1 août 2025

N° de Contrôle : 274200

## **ACTION**

MAR-DOXEPIN (chlorhydrate de doxépine) est un agent psychotrope ayant des propriétés antidépressives et anxiolytiques. Il a également des propriétés sédatives et anticholinergiques, et à des doses se situant à la limite supérieure de la fourchette posologique, entraîne des effets inhibiteurs sur les récepteurs adrénergiques périphériques. Les études des électroencéphalogrammes chez les humains ont montré des diminutions de l'amplitude, une variabilité de l'amplitude et une augmentation des activités delta, thêta et des ondes de fréquence allant de 24 à 35 CPS.

## **INDICATIONS**

Les propriétés antidépressives et anxiolytiques de MAR-DOXEPIN (chlorhydrate de doxépine) se sont révélées utiles dans le traitement médicamenteux des cas suivants :

1. Patients psychonévrotiques avec des réactions anxieuses et/ou dépressives ;  
Névrose d'angoisse associée à des troubles de somatisation ;  
Patients alcooliques et souffrant d'anxiété et/ou de  
dépression.
2. Dépression psychotique, y compris la maladie bipolaire (de type dépressif) et la mélancolie d'involution.

## **USAGE CLINIQUE**

Des essais cliniques contrôlés ont confirmé que le Chlorhydrate de Doxépine est un agent psychotrope efficace possédant des propriétés antidépressives et anxiolytiques. Le Chlorhydrate de Doxépine s'est révélé utile dans le soulagement de l'anxiété manifeste chez les patients atteints de névrose, y compris ceux souffrant de troubles somatiques. Il s'est également révélé utile chez les patients souffrant de dépression névrotique, y compris ceux souffrant de dépression et d'anxiété en concomitance. Il a également été rapporté que les patients atteints de dépression endogène ou psychotique, dont la maladie bipolaire (de type dépressif), et de mélancolie d'involution, répondent favorablement au Chlorhydrate de Doxépine. En tant que traitement d'appoint, il semble bénéfique chez certains patients alcooliques présentant des réactions anxieuses et dépressives chroniques.

Comme avec la plupart des agents psychotropes, le traitement par MAX-DOXEPIN peut être bénéfique chez certains patients atteints des troubles susmentionnés qui ne répondent pas à d'autres médicaments

appropriés. Chez les patients atteints de psychonévrose, les symptômes suivants ont répondu considérablement au traitement par Chlorhydrate de Doxépine : anxiété, tension, humeur dépressive, troubles somatiques, sentiments de culpabilité, insomnie, peur, appréhension et inquiétude. Son effet anxiolytique se produit rapidement, tandis que l'effet antidépresseur est retardé et peut habituellement avoir lieu après 10 jours de traitement ou plus.

### **CONTRE-INDICATIONS**

MAR-DOXEPIN (Chlorhydrate de Doxépine) est contre-indiqué chez les personnes ayant démontré une hypersensibilité au médicament ou à d'autres composés des dibenzoxépines.

Il n'est pas recommandé pour une utilisation chez les enfants car la sécurité et l'efficacité dans cette tranche d'âge n'ont pas été établies.

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

Les agents tricycliques sont généralement contre-indiqués au cours de la phase de récupération aiguë suivant un infarctus du myocarde et en présence d'une insuffisance cardiaque congestive aiguë, ainsi que chez les patients ayant des antécédents de dyscrasie sanguine et de maladie hépatique sévère.

MAR-DOXEPIN ne doit pas être administré en concomitance avec des inhibiteurs de la MAO, car une telle combinaison peut provoquer un syndrome d'hyperstimulation sympathétique. Les médicaments de ce type doivent être interrompus au moins deux semaines avant l'initiation d'un traitement par MAR-DOXEPIN.

### **MISES EN GARDE**

Les antidépresseurs tricycliques, en particulier lorsqu'ils sont administrés à des doses élevées, peuvent provoquer une tachycardie sinusale, des changements dans le temps de conduction et des arythmies. Quelques cas de mort subite ont été rapportés chez des patients souffrant de maladies cardiovasculaires. Des cas d'infarctus du myocarde et d'AVC ont également été rapportés avec des médicaments appartenant à cette classe. Il faut donc administrer MAR-DOXEPIN (chlorhydrate de doxépine) avec extrême prudence aux patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou présentant une instabilité circulatoire, ainsi qu'aux patients âgés. Dans de tels cas, le traitement doit être initié à une dose

faible et celle-ci doit être augmentée progressivement au besoin seulement et si bien tolérée, et les patients doivent être surveillés étroitement peu importe la dose administrée.

Étant donné qu'il est connu que les agents tricycliques abaissent le seuil convulsif, MAR-DOXEPIN doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de troubles convulsifs. L'administration concomitante d'ECT et de MAR-DOXEPIN peut être dangereuse et, par conséquent, un tel traitement doit être limité aux patients qui en ont absolument besoin.

Une surveillance étroite est nécessaire lorsque MAR-DOXEPIN est administrée à des patients souffrant d'hyperthyroïdie ou qui reçoivent des médicaments thyroïdiens, en raison du risque de toxicité cardiovasculaire. À des doses supérieures à 150 mg/jour, il peut bloquer l'effet antihypertenseur de la guanéthidine et des composés apparentés.

**Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement** - La sécurité de MAR-DOXÉPIN pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie. Par conséquent, il ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer ni chez les mères allaitantes, à moins que le médecin estime que les avantages potentiels pour la patiente ne l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus.

### **PRÉCAUTIONS**

Étant donné que de la somnolence peut se produire lors de l'utilisation de ce médicament, les patients doivent être avisés de ne pas conduire de véhicule ni d'effectuer des activités nécessitant de la vigilance et une bonne coordination physique, jusqu'à ce que leur réponse au traitement soit bien établie.

Il faut avertir les patients que les effets d'autres médicaments agissant sur le système nerveux central, tels que l'alcool, les barbituriques et d'autres déprimeurs du SNC, peuvent être potentialisés par MAR-DOXEPIN.

Chez les patients gravement déprimés, le risque de suicide peut persister jusqu'à ce que la rémission devienne notable. Ces patients doivent être étroitement surveillés pendant toute la durée du traitement et il faut envisager la nécessité éventuelle d'une hospitalisation. Ce type de patient ne doit pas avoir facilement accès à des quantités importantes de MAR-DOXEPIN.

Les antidépresseurs tricycliques peuvent déclencher ou aggraver les manifestations psychotiques chez les personnes atteintes de schizophrénie, ou les épisodes d'hypomanie ou de manie chez les patients atteints

de maladie bipolaire. Ces cas peuvent exiger une réduction de dose, l'arrêt du médicament, et/ou l'administration d'un antipsychotique.

Les antidépresseurs tricycliques peuvent également provoquer un iléus paralytique, en particulier chez les personnes âgées et chez les patients hospitalisés. Il convient donc de prendre les mesures appropriées en cas de constipation.

Lorsque MAR-DOXEPIIN est administré en concomitance avec des agents anticholinergiques ou sympathomimétiques, une surveillance étroite et des ajustements posologiques soigneux sont nécessaires.

MAR-DOXEPIIN doit être interrompu avant toute chirurgie éleative et pendant aussi longtemps que les circonstances cliniques le permettent.

MAR-DOXEPIIN doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une fonction hépatique altérée ou ayant des antécédents de lésions hépatiques ou de dyscrasies sanguines. Des numérations globulaires et des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés périodiquement si les patients reçoivent du chlorhydrate de doxépine à fortes doses ou sur une longue période.

Médicaments métabolisés par le cytochrome P450 (CYP) 2D6 : MAR-DOXEPIIN, comme d'autres antidépresseurs tricycliques (ADT), est métabolisé par le CYP2D6. Les inhibiteurs ou les substrats du CYP2D6 (p. ex., la quinidine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS]) peuvent augmenter la concentration plasmatique des ADT lorsqu'ils sont administrés en concomitance.

La portée de cette interaction dépend de la variabilité de l'effet sur le CYP2D6 et de l'indice thérapeutique de l'ADT. La signification clinique de cette interaction avec le chlorhydrate de doxépine n'a pas été systématiquement évaluée.

Cimétidine : Il a été rapporté que la cimétidine produisait des fluctuations cliniquement significatives dans les concentrations sériques à l'état d'équilibre de divers antidépresseurs tricycliques. Des symptômes anticholinergiques graves (p.ex., sécheresse buccale sévère, rétention urinaire et vision trouble) ont été associés à des élévations des taux sériques des antidépresseurs tricycliques lorsque le traitement par cimétidine est initié. De plus, des concentrations d'antidépresseurs tricycliques plus élevées que prévues ont été observées chez des patients recevant un traitement concomitant par cimétidine.

Il a été rapporté que l'arrêt de la cimétidine diminuait les concentrations sériques à l'état d'équilibre établies des antidépresseurs tricycliques et compromettait leurs effets thérapeutiques.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

Bien que certains des effets indésirables indiqués dans la liste suivante n'aient pas été rapportés avec le chlorhydrate de doxépine, les similarités pharmacologiques parmi les antidépresseurs tricycliques exigent que chaque réaction soit prise en compte lors de la prescription de MAR-DOXEPIN.

**Comportement** - Somnolence, fatigue, excitation, agitation, impatience, insomnie, cauchemars, hypomanie, anxiété, confusion, désorientation, troubles de la concentration, délire, hallucinations et activation d'une psychose latente.

**Neurologique** - Convulsions, altérations du tracé EEG, étourdissements, tremblements, symptômes extrapyramidaux, engourdissement, picotements, paresthésies des extrémités, neuropathie périphérique, acouphène, syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH), ataxie, dyskinésie tardive.

**Cardiovasculaire** - Hypotension, hypertension, tachycardie, palpitations. Un effet de type quinidine et d'autres changements réversibles de l'ECG tels qu'un aplatissement ou inversion de l'onde T, bloc de branche, sous-décalage du segment ST, prolongation du temps de conduction et pause cardiaque, arythmies, bloc cardiaque, fibrillation, infarctus du myocarde, AVC et mort subite ont été rapportés chez des patients atteints de maladies cardiovasculaires avec d'autres antidépresseurs tricycliques.

**Autonome** - Sécheresse buccale, vision trouble, troubles de l'accommodation, mydriase, constipation, congestion nasale, retard de la miction, adénite sublinguale, iléus paralytique, rétention urinaire, dilatation des voies urinaires, déclenchement d'un glaucome latent ou aggravation d'un glaucome existant, vertige.

**Endocrinien** - Augmentation ou baisse de la libido, impuissance, irrégularité menstruelle, gonflement des testicules, hypertrophie mammaire et galactorrhée chez la femme, gynécomastie chez l'homme, élévation ou baisse de la glycémie.

**Allergique ou toxique** - Prurit, éruption cutanée, photosensibilité, œdème, fièvre médicamenteuse, leucopénie, urticaire, pétéchies, jaunisse obstructive et hypoplasie médullaire, y compris agranulocytose, éosinophilie, purpura et thrombocytopénie.

**Gastro-intestinal** - Nausée, détresse épigastrique, vomissement, flatulence, douleur abdominale, diarrhée, goût particulier, stomatite.

**Divers** - Faiblesse, frissons, bouffées vasomotrices, céphalées, gain ou perte de poids, appétit excessif, anorexie, transpiration accrue, fréquence urinaire, larmoiements, alopecie, gonflement des glandes parotides, langue noire, hépatite, exacerbation de l'asthme et hyperpyrexie (en association avec la chlorpromazine).

**Symptômes de sevrage** - L'arrêt soudain du traitement par des antidépresseurs tricycliques après une administration prolongée peut engendrer des nausées, des maux de tête et des malaises. Ces symptômes ne sont pas indicatifs d'une pharmacodépendance.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](http://Canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

## SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D'UN SURDOSAGE

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

**Traitement** - En général, le traitement d'un surdosage doit être symptomatique et de soutien. Les arythmies cardiaques et l'atteinte du SNC constituent la plus grande menace liée au surdosage d'antidépresseurs tricycliques et peuvent se produire soudainement, même si les premiers symptômes semblent légers. Par conséquent, les patients qui pourraient avoir ingéré un surdosage de chlorhydrate de doxépine, en particulier les enfants, doivent être hospitalisés et gardés sous surveillance étroite.

Si le patient est conscient, il faut provoquer un vomissement, puis effectuer un lavage gastrique, en prenant les précautions nécessaires pour éviter l'aspiration pulmonaire, dès que possible. Après le lavage, du charbon activé peut être administré afin de réduire l'absorption. Une voie aérienne libre doit être établie chez les patients comateux et une ventilation assistée doit être entreprise, si nécessaire. La possibilité d'une crise convulsive doit être gardée à l'esprit. La stimulation externe doit être minimisée afin de contrer la tendance aux convulsions. Les convulsions, si elles se produisent, peuvent répondre à un traitement anticonvulsivant standard ; cependant, les barbituriques doivent être évités étant donné qu'ils peuvent potentialiser la dépression respiratoire, en particulier chez les enfants, et aggraver l'hypotension et le coma.

La surveillance par ECG dans une unité de soins intensifs est recommandée chez tous les patients, en particulier en présence d'anomalies à l'ECG, et devrait être maintenue pendant plusieurs jours après le rétablissement d'un rythme cardiaque normal. Un patient ayant ingéré une dose toxique excessive d'antidépresseur tricyclique peut demeurer médicalement et psychiatriquement instable pendant plusieurs jours, en raison du taux excessif et soutenu du médicament. Des cas de mort subite d'origine cardiaque se sont produits jusqu'à 6 jours après le surdosage avec d'autres antidépresseurs. Une corrélation fiable entre la durée du complexe QRS sur le tracé ECG et la gravité du surdosage semble exister. Si le complexe QRS dure plus de 100 millisecondes n'importe quand au cours des 24 heures

suivant le surdosage, la fonction cardiaque doit être continuellement surveillée pendant 5 à 6 jours. En raison de son effet sur la conduction cardiaque, les digitales ne doivent être utilisés qu'avec grande prudence. Si une digitalisation rapide est nécessaire pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, l'utilisation du médicament doit faire l'objet d'une attention particulière.

Le choc doit être traité par des mesures de soutien telles que l'administration de liquides intraveineux, d'oxygène et de corticostéroïdes. Les agents vasopresseurs, comme la norépinéphrine (mais pas l'adrénaline), sont rarement indiqués et ne doivent être administrés qu'après mûre réflexion et sous surveillance continue.

Il a été rapporté que l'administration intraveineuse lente de salicylate de physostigmine inverse la plupart des manifestations anticholinergiques du système cardiovasculaire et du SNC du surdosage de tricycliques. La posologie recommandée chez les adultes a été de 1 à 2 mg en injection intraveineuse très lente. Chez les enfants, la posologie initiale ne doit pas dépasser 0,5 mg et doit être ajustée en fonction de l'âge et la réponse. Comme la physostigmine a une courte durée d'action, l'administration peut devoir être répétée à des intervalles de 30 à 60 minutes.

Des décès dus à un surdosage délibéré ou accidentel sont survenus avec cette classe de médicaments. La propension au suicide étant élevée chez les patients déprimés, une tentative de suicide par d'autres moyens peut avoir lieu pendant la phase de rétablissement. La possibilité d'une ingestion simultanée d'autres médicaments doit également être envisagée.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

### **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

La posologie quotidienne optimale de MAR-DOXEPIIN (chlorhydrate de doxépine) dépend de la condition traitée et de la réponse de l'individu.

Certains patients répondent rapidement, d'autres ne répondent pas avant deux semaines ou plus. Une posologie initiale de 25 mg t.i.d. est recommandée chez la plupart des patients. Cette posologie doit être augmentée au besoin par paliers de 25 mg à des intervalles appropriés jusqu'à l'obtention d'une réponse thérapeutique. La fourchette posologique optimale habituelle est entre 100 et 150 mg par jour.

Chez certains patients, une dose allant jusqu'à 300 mg par jour peut être nécessaire, mais il est rare que l'augmentation de cette dose soit bénéfique.

Chez les patients âgés, il est conseillé de procéder avec plus de prudence à l'augmentation de la posologie et d'initier le traitement avec une posologie plus faible.

Lorsqu'une réponse thérapeutique satisfaisante a été obtenue, il est généralement possible de réduire la posologie tout en maintenant cet effet.

Pour le traitement d'entretien chez les patients déprimés, la posologie quotidienne totale, allant jusqu'à 150 mg, peut être administrée en un schéma unique quotidien. Cette posologie doit être établie comme décrite ci-dessus et doit être administrée de préférence au moment du coucher.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse

Nom propre/commun : Chlorhydrate de Doxépine

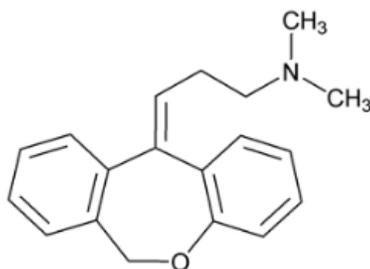
Nom(s) chimique(s) :

Chlorhydrate de -3-Dibenz[b,e]oxépine-11(6H)ylidène-N,N-diméthyl 1-Propanamine,

Chlorhydrate de -N,N-diméthyl dibenz[b,e]oxépine- $\Delta$ 11(6H), $\gamma$ - propylamine

Chlorhydrate de -(E)-3-Dibenz[b,e]oxépine-11(6H)ylidène-N,N-diméthylpropan-1-amine,

Formule structurale :



• HCl

Formule moléculaire : C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO.HCl

Masse moléculaire : 315,84 g/mol

Description

Doxépine est une poudre cristalline blanche ou presque blanche.

Elle est facilement soluble dans l'eau, dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène.

Son point de fusion est de 185°C à 191°C.

### Composition

En plus de la doxépine à raison de 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg (sous forme de chlorhydrate de doxépine), chaque capsule contient les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de silice colloïdale, amidon de maïs, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et laurylsulfate de sodium.

Chaque enveloppe de capsule contient : gélatine, laurylsulfate de sodium et dioxyde de titane.

La capsule de 10 mg contient également les ingrédients non médicinaux suivants (par ordre alphabétique)

: Bleu FD&C n° 1, jaune D&C n° 10, rouge D&C n° 28, rouge D&C n° 33, et rouge FD&C n° 40.

La capsule de 25 mg contient également les ingrédients non médicinaux suivants (par ordre alphabétique) : Bleu D&C n° 1, Rouge D&C n° 28, et Rouge FD & C n° 40

La capsule de 50 mg contient également les ingrédients non médicinaux suivants (par ordre alphabétique): Bleu D&C n°1, jaune D&C n°10 et rouge D&C n°28

La capsule de 75 mg contient également les ingrédients non médicinaux suivants (par ordre alphabétique) : Bleu D&C n°1, jaune D&C n°10, rouge D&C n°28 et rouge D&C n°40.

La capsule de 100 mg contient également les ingrédients non médicinaux suivants (par ordre alphabétique): Bleu D&C n°1, jaune D&C n°10 et rouge D&C n°28

L'encre noire comestible sur chaque enveloppe de capsule contient les agents colorants non médicinaux suivants : oxyde de fer noir, hydroxyde de potassium, propylène glycol et gomme-laque.

#### Recommandations en matière de stabilité et de conservation

Conserver à une température entre 15°C et 25°C. Protéger de l'humidité.

### **DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES**

#### 10 mg

Capsule de gélatine dure avec un capuchon opaque rouge foncé et un corps opaque rose, sans défauts physiques, portant l'inscription « DOX » sur le capuchon et « 10 » sur le corps à l'encre noire, remplie d'une poudre blanche à blanc cassé. Disponible dans des bouteilles de 100 et 500.

#### 25 mg

Capsule de gélatine dure avec capuchon bleu opaque et corps rose opaque, sans défauts physiques, imprimée « DOX » sur le capuchon et « 25 » sur le corps à l'encre noire, remplie d'une poudre blanche à blanc cassé.. Disponible dans des bouteilles de 100 et 500.

#### 50 mg

Capsule de gélatine dure avec un capuchon opaque rose et un corps opaque rose clair, sans défauts physiques, portant l'inscription « DOX » sur le capuchon et « 50 » sur le corps à l'encre noire, remplie d'une poudre blanche à blanc cassé. Disponible dans des bouteilles de 100 et 500.

#### 75 mg

Capsule de gélatine dure avec un capuchon opaque rose pâle et un corps opaque rose pâle, sans défauts physiques, portant l'inscription « DOX » sur le capuchon et « 75 » sur le corps à l'encre noire, remplie d'une poudre blanche à blanc cassé. Disponible dans des bouteilles de 100 et 500.

#### 100 mg

Capsule de gélatine dure avec un capuchon bleu opaque et un corps rose pâle opaque, sans défauts

physiques, portant l'inscription « DOX » sur le capuchon et « 100 » sur le corps à l'encre noire, remplie d'une poudre blanche à blanc cassé. Disponible dans des bouteilles de 100 et 500.

### **CHIMIE ET PHARMACOLOGIE**

La doxépine a plusieurs propriétés pharmacologiques en commun avec les antidépresseurs tricycliques apparentés. Elle antagonise la sédation causée par la tétrabénazine et, en combinaison avec la tétrabénazine, entraîne un syndrome de « saut » chez les rats. De plus, la doxépine inhibe et inverse significativement l'hypothermie induite par la réserpine chez les souris, et potentialise et prolonge l'action stimulante des amphétamines. Elle inhibe la capture de la norépinéphrine titrée dans le cœur des rats et, chez les chats anesthésiés, elle potentialise et prolonge l'effet vasopresseur de la norépinéphrine, mais réduit l'effet vasopresseur de l'épinéphrine. La contraction prolongée de la membrane nictitante observée en présence de doxépine peut également découler de la capture réduite de la norépinéphrine.

Comme d'autres médicaments tricycliques, la doxépine diminue l'activité électrique des cerveaux des singes, prolonge le sommeil induit par l'hexobarbital chez les souris, et inhibe le comportement d'évitement conditionné chez les rats, mais ne supprime pas les « réponses émotionnelles conditionnées ». L'administration de doses uniques élevées mais non létales de doxépine à des souris et des chiens entraîne plusieurs symptômes manifestes de dépression du SNC.

La doxépine entraîne un effet mydriatique chez les souris sous réserpine et a un effet inhibiteur sur la mortalité induite par la méthacholine. Ces mesures de l'action anticholinergique périphérique suggèrent que la doxépine a un effet similaire à l'imipramine à cet égard, mais moins prononcé que celui de l'amitriptyline.

La doxépine présente une action spasmolytique à large spectre dans l'iléus et la trachée isolées des cochons d'Inde, et les lambeaux aortiques isolés des lapins. L'antagonisme de l'histamine et de la sérotonine dans les tissus isolés du cochon d'inde est prononcé, mais l'action anticholinergique est relativement faible.

La doxépine réduit la pression de perfusion dans la patte postérieure du lapin et a également un effet vasodilatateur chez le chien. Elle entraîne des changements de l'ECG chez les lapins qui sont semblables à ceux découlant de l'action de type quinidine des autres antidépresseurs tricycliques, augmente la pression veineuse centrale chez les lapins, et a des effets inotropes et chronotropes négatifs sur les

oreillettes isolées des cochons d'inde. Ces effets appuient l'inférence selon laquelle la toxicité aiguë de la doxépine à forte dose pourrait être imputable à l'insuffisance cardiaque.

La doxépine n'exerce aucun effet antiémétique significatif chez les chiens, ni d'action anti-inflammatoire chez les rats, d'effet analgésique chez les souris ou d'effet anesthésique chez les lapins, et ne possède aucune propriété anticonvulsive. Elle n'a qu'un effet négligeable sur la monoamine oxydase hépatique, n'influe pas sur la glycémie des rats à jeun, n'inhibe pas l'aldéhyde déshydrogénase in vitro, et n'induit pas les enzymes qui métabolisent les médicaments chez les chiens.

**Métabolisme** - Les études sur le métabolisme de la doxépine effectuées chez les rats et les chiens illustrent la ressemblance fondamentale de sa structure à celle d'autres agents psychothérapeutiques tricycliques apparentés. La doxépine est bien absorbée après son administration orale et apparaît rapidement dans le sang. L'administration orale répétée provoque des taux sanguins de doxépine et de doxépine déméthylée considérablement plus élevés que ceux qui sont atteints après l'administration d'une dose unique. La principale voie d'excrétion de la doxépine étant le rein, une forte proportion de la radioactivité administrée est récupérée dans l'urine.

Chez les chiens, la doxépine est rapidement distribuée de la circulation sanguine vers d'autres compartiments tissulaires et est également rapidement métabolisée. Par conséquent, les concentrations de doxépine inchangée mesurées dans le sang étaient extrêmement faible, la doxépine et la doxépine déméthylée représentaient seulement environ 2% de toutes les substances apparentées au médicament présentes dans le plasma. Chez les chiens, les taux plasmatiques de doxépine et de doxépine déméthylée ont atteint le maximum dans un délai d'environ 1 à 3 heures après l'administration d'une dose unique de 100 mg, et ont diminués rapidement par la suite; chez un des chiens testés, les taux n'étaient pas mesurables après 24 heures. Dans une étude à doses multiples chez des chiens ayant reçu 100 mg par jour pendant 5 jours, les concentrations plasmatiques de doxépine et de doxépine déméthylée étaient également faibles, mais chez 2 des 3 chiens, la doxépine était encore détectable dans le plasma 3 jours après la dernière dose.

Bien que de nombreux métabolites de la doxépine aient été détectés dans le foie et l'urine de rats et de chiens, seules la doxépine et la doxépine déméthylée ont été détectés dans le cerveau des rats, et le ratio normal entre les isomères cis et trans était toujours présent dans ce tissu. Les biotransformations métaboliques de la doxépine comprenaient : déméthylation, N-oxydation, hydroxylation et formation de glucuronide. Chez le rat, les principaux métabolites de la doxépine semblaient être l'hydroxy et son

glucuronide. La doxépine inchangée, la doxépine N-oxydée et le glucuronide de la doxépine hydroxy prédominaient chez le chien. Des quantités appréciables de métabolites polaires, non extractibles dans le chlorure de méthylène même après un traitement par glucuronidase, étaient également présentes dans l'urine des rats et des chiens.

Chez le rat, la doxépine et ses métabolites ont été observés dans tous les tissus examinés, mais ils étaient rapidement éliminés, sauf dans l'œil pigmenté. Lorsqu'une dose de 2 mg de doxépine marquée a été administrée à des rats Long-Evans à capuchon, des concentrations élevées ont été observées initialement dans les tissus hépatiques, rénaux, gastriques et pulmonaires, mais ces concentrations ont baissé rapidement. La radioactivité dans le sang et le cerveau était très faible, mais des taux appréciables et durables ont été observés dans les yeux pigmentés des rats à capuchon. Une comparaison de la radioactivité dans les yeux pigmentés et les yeux de rats albinos (où la radioactivité est rapidement éliminée) indique que la mélanine est impliquée dans cette accumulation. Cette affinité prévue pour la mélanine se reflète également dans les études *in vitro* avec la mélanine du globe oculaire bovin.

### **Études comparatives de biodisponibilité**

Une étude de biodisponibilité randomisée, à double insu, à deux traitements, à deux périodes, à deux séquences, à dose unique et croisée, comparant MAR-DOXEPIN 25 mg capsules, (Marcan Pharmaceuticals Inc.) avec PrSINEQUAN\* 25 mg capsules (AA Pharma Inc.) a été menée chez des sujets adultes humains en bonne santé et à jeun. Les données comparatives sur la biodisponibilité des 48 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

**TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE COMPARAISON DE BIODISPONIBILITÉ**

Doxépine (1 × 25 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90%
ASC <sub>t</sub> (ng.h/ml)	96,12 104,16 (40,23)	100,94 111,27 (45,52%)	97,6	91,8 à 103,7
ASC <sub>i</sub> (ng.h/ml)	102,32 111,29 (40,97)	109,60 120,78 (45,36)	96,9	91,2 à 102,3

Doxépine (1 × 25 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90%
C <sub>max</sub> (ng/ml)	6,82 7,57 (46,18)	7,30 8,14 (43,71)	93,4	85,5 à 102,0
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	2,33 (1,00-5,00)	2,33 (1,67-6,00)		
T <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	18,62 (19,32)	18,23 (27,56)		

<sup>1</sup> MAR-DOXEPIN (doxépine, sous forme de chlorhydrate de doxépine) capsules, 25 mg (Marcan Pharmaceuticals Inc.)

<sup>2</sup> PrSINEQUAN\* (doxépine, sous forme de chlorhydrate de doxépine) capsules, 25 mg (AA Pharma Inc., Canada)

<sup>3</sup> Exprimé comme la médiane (fourchette) seulement

<sup>4</sup> Exprimé comme la moyenne arithmétique (%CV) seulement

Une étude de biodisponibilité randomisée, à double insu, à deux traitements, à deux périodes, à deux séquences, à dose unique et croisée, comparant MAR-DOXEPIN 100 mg capsules, (Marcan Pharmaceuticals Inc.) avec PrSINEQUAN\* 100 mg capsules (AA Pharma Inc.) a été menée chez des sujets adultes humains en bonne santé et à jeun. Les données comparatives sur la biodisponibilité des 50 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

#### **TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE COMPARAISON DE BIODISPONIBILITÉ**

Doxépine (1 × 100 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90%
ASC <sub>T</sub> <sup>3</sup> (ng.h /ml)	512,54 590,34 (57,93)	520,45 585,15 (62,68)	98,5	93,2 à 104,1
ASC <sub>I</sub> (ng.h /ml)	545,97 635,27 (62,52)	555,76 649,05 (72,49)	98,2	93,0 à 103,8
C <sub>max</sub> (ng/ml)	48,07 56,53 (53,25)	46,95 57,14 (68,22)	102,4	95,3 à 110,0
T <sub>max</sub> <sup>4</sup> (h)	2,00 (1,00 à 5,00)	2,00 (1,00 à 5,00)		
T <sub>1/2</sub> <sup>5</sup> (h)	17,51 (16,54)	18,44 (40,68)		

<sup>1</sup> MAR-DOXEPIN (doxépine, sous forme de chlorhydrate de doxépine) capsules, 100 mg (Marcan Pharmaceuticals Inc.)

<sup>2</sup> SINEQUAN\* (doxépine, sous forme de chlorhydrate de doxépine) capsules, 100 mg (AA Pharma Inc., Canada)

<sup>3</sup> N=46 pour la moyenne géométrique, rapport en % des moyennes géométriques et intervalle de confiance à 90%.

<sup>4</sup> Exprimé comme la médiane (fourchette) seulement

<sup>5</sup> Exprimé comme la moyenne arithmétique (%CV) seulement

## TOXICOLOGIE

**Toxicité aiguë** chez les souris et rats adultes :

	<u>Dose DL<sub>50</sub></u> mg/kg	
	<u>I.V.</u>	<u>ORALE</u>
Souris	14,6 à 19,6	148 à 178
Rats	12,7 à 18,8	346 à 460

**Toxicité subaiguë** - Une étude de toxicité subaiguë de 30 jours avec la doxépine a été réalisée par voie orale sur des chiens bâtards avec des doses de 25 et 50 mg/kg/jour. L'hématologie, la chimie clinique et l'analyse d'urine n'ont révélé aucune anomalie. Il n'y a pas eu de mortalité chez ces animaux au cours de cette période. À la dose de 25 mg/kg, de légers vomissements et une sédation ont été observés. À la dose de 50 mg/kg, de légers vomissements, une augmentation du rythme cardiaque, un myosis, une sédation et des contractions ont été observés. Des études similaires menées avec les mêmes doses sur des rongeurs n'ont révélé aucune mortalité.

**Toxicité chronique** - Des études de toxicité chez les chiens menées avec des doses de 25 et 50 mg/kg/jour pendant 12 mois n'ont montré aucun changement histopathologique attribuable au médicament. Les chiens ont présenté de légers vomissements, une ptose, une sédation et des contractions. Ces doses sont environ 15 à 35 fois supérieures à la posologie initiale recommandée chez l'homme.

L'administration chronique à long terme de doxépine à des rats a entraîné une diminution du taux de croissance aux doses supérieures à 50 mg/kg/jour. Une métamorphose graisseuse du foie a été observée chez les rats mâles après 7 à 12 mois d'administration de doxépine à 100 mg/kg/jour. Les

études sur des rats à capuchon indiquent que la doxépine présente l'affinité attendue pour les zones pigmentées des yeux, mais des études *in vitro* montrent qu'elle a beaucoup moins d'affinité pour la mélanine que les médicaments à base de phénothiazine.

## **ÉTUDES DE REPRODUCTION**

Des rats albinos Charles River C-D mâles et femelles ont été traités avec de la doxépine à des doses de 25, 5 et 0 mg/kg/jour. Lorsque les rats mâles et femelles ont été traités pendant 14 jours avant l'accouplement, le nombre de sites d'implantation et la taille moyenne des portées étaient similaires à ceux des témoins. Lorsque les rates ont été traitées pendant 14 jours et accouplées avec des rats traités pendant 7 mois, les taux de conception étaient plus faibles, la taille moyenne des portées était plus petite et le pourcentage de rats copulant était plus faible, à la dose de 25 mg/kg/jour. Une étude comparative sur la reproduction de rats mâles et femelles traités par doxépine à raison de 25 mg/kg/jour (femelles pendant 14 jours et mâles pendant 9 mois avant l'accouplement) et accouplés avec des membres du sexe opposé non traités a donné des nombres comparables de sites d'implantation moyens et de résorptions par portée.

Cependant, les accouplements avec des mâles traités ont donné lieu à des taux de conception réduits. Ces mâles semblaient moins agressifs sexuellement que les mâles non traités. Aucune anomalie externe, viscérale ou squelettique n'a été observée chez la progéniture des rats albinos Charles River C-D ou des lapins blancs de Nouvelle-Zélande traités par doxépine à des doses de 25, 5 et 0 mg/kg/jour.

Des études périnatales et postnatales menées sur des rats albinos Charles River C-D traités avec 25, 5 et 0 mg/kg/jour de doxépine à partir du 14<sup>ème</sup> jour de gestation jusqu'à la lactation et jusqu'au sevrage, et sur des macaques traités avec 18 mg et 6 mg/kg/jour à partir de 6 à 56 jours avant la conception jusqu'à la parturition, n'ont produit aucun effet indésirable sur le développement du fœtus ou du nouveau-né.

### **Pour en savoir plus sur MAR-DOXEPIN:**

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.  
Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et sur le site Web du fabricant ([www.marcanpharma.com](http://www.marcanpharma.com)) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-855-627-2261.

Dernière révision : 1 août 2025

## BIBLIOGRAPHIE

1. McEvoy G.K. Drug Information 2002, American Hospital Formulary Service, Bethesda, MD 20814. p. 2191.
2. Levy, R.H. Thummel, K.E., Trager, W. F., Hansten, P.D., Eichelbaum M. *Metabolic Drug Interactions*. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, PA 2000. pp. 233-237.
3. Haritos VS. Ghabrial H. Ahokas JT. Ching MS. (2000) Role of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) in the stereospecific metabolism of E- and Z-doxepin. *Pharmacogenetics*, **10(7)**, 591-603.
4. Wecker MT, Woodworth JR, Amsel LP, et al. (1986) Pharmacokinetic Evaluation of Two Doxepin Products. *Clinical Therapeutics*, **8(3)**, 342-347.
5. Faulkner RD, Pitts WM, Lee CS, et al. (1983) Multiple dose doxepin kinetics in depressed patients. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **34(4)**, 509-515.
6. Luchins, DJ. (1983) Review of Clinical and Animal Studies Comparing the Cardiovascular Effects of Doxepin and Other Tricyclic Antidepressants. *Am. J. Psychiatry*, **140(8)**, 1006-1009.
7. Hameroff SR, Randall CC, Scherer K et al. (1982) Doxepin Effects on Chronic pain, Depression and Plasma Opioids. *J. Clin. Psychiatry* **43(8)**, 22-27.
8. Virtanen R, Scheinin M, Iisalo E. (1980) Single Dose Pharmacokinetics of Doxepin in Healthy Volunteers. *Acta pharmacol. et toxicol.*, **47**, 371-376
9. Ayd, F.J., Jr. (1974) Once-a-Day Dosage Tricyclic Antidepressant Drug Therapy: A Survey. *Dis. Nerv. Syst.*, **35**, 475-478.
10. Goldberg, H.L. et al. (1974) Doxepin in a Single Bedtime Dose in Psychoneurotic Outpatients. *Arch. Gen. Psychiatry*, **31**, 513-517.
11. Goldberg, H.L. and Finnerty, RG. (1972) The use of Doxepin in the treatment of symptoms of anxiety neurosis and accompanying depression: a collaborative controlled study. *Am. J. Psychiatry*, **129(1)**
12. SINEQUAN (Capsules, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg et 100 mg), numéro de contrôle 21, Monographie du Produit, AA Pharma Inc. (31/08/2018)