

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DOMINANS 10 mg + 0,5 mg compresse rivestite

DOMINANS 20 mg + 0,5 mg compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

DOMINANS 10 mg + 0,5 mg compresse rivestite

Ogni compressa di Dominans contiene 10 mg di nortriptilina (pari a 11,39 mg di nortriptilina cloridrato) e 0,50 mg di flufenazina cloridrato.

Eccipienti: **lattosio, saccarosio, E110-E124**

DOMINANS 20 mg + 0,5 mg compresse rivestite

Ogni compressa di Dominans contiene 20 mg di nortriptilina (pari a 22,78 mg di nortriptilina cloridrato) e 0,50 mg di flufenazina cloridrato.

Eccipienti: **lattosio, saccarosio.**

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Disturbi depressivi con più o meno spiccata componente ansiosa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia media sia di DOMINANS 10 mg + 0,5 mg che di DOMINANS 20 mg + 0,5 mg è di 1 compressa 3 volte al giorno, ad intervalli regolari.

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

DOMINANS è controindicato nei seguenti casi:

Ipersensibilità già nota verso altre fenotiazine e/o antidepressivi triciclici.

- Stati confusionali da eccitazione (delirio, mania).
- Intossicazioni acute da alcool, analgesici, sonniferi e psicofarmaci.
- Infarto del miocardio.
- Primo trimestre di gravidanza.
- Soggetti di età inferiore ai 18 anni.
- Afezioni epatiche e della funzione midollare.
- Durante o prima di 2 settimane dall'eventuale interruzione di un trattamento anti-MAO, onde evitare il rischio di crisi convulsive anche mortali.

Il trattamento con DOMINANS non deve essere iniziato in pazienti con sindrome congenita del QT lungo, storia familiare di prolungamento dell'intervallo QT ed in pazienti con noto prolungamento acquisito dell'intervallo QT.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tutti i pazienti trattati devono sempre essere mantenuti sotto stretto controllo medico, soprattutto quelli che in trattamenti precedenti analoghi hanno mostrato effetti indesiderati.

Somministrare con la massima cautela in soggetti cardiopatici poiché il farmaco può produrre tachicardia sinusale e prolungare il tempo di conduzione.

Usare con cautela nei pazienti con malattie cardiovascolari.

Poiché il farmaco è costituito da un'associazione fissa di flufenazina (neurolettico) e nortriptilina, con i quali sono stati osservati casi di prolungamento dell'intervallo QT, la loro somministrazione aumenta il rischio di insorgenza di aritmie cardiache.

Pertanto, caso per caso, deve essere eseguita una attenta valutazione del rapporto rischio beneficio da parte del medico prescrittore, eventualmente anche attraverso l'esecuzione di monitoraggio ECG e valutazione dei fattori di rischio (per esempio il bilancio idro-elettrolitico).

Si consiglia quindi di evitare l'assunzione concomitante di farmaci che prolungano significativamente l'intervallo QT e di quelli che incrementano i livelli ematici di entrambi i principi attivi (vedere paragrafo 4.5).

Utilizzare con cautela in pazienti noti per essere dei metabolizzatori lenti del CYP2D6.

La somministrazione non è raccomandata in pazienti con alterazione dei livelli sierici degli elettroliti.

Evitare una terapia concomitante con altri neurolettici.

In presenza di glaucoma, di ritenzione urinaria, di ostruzione intestinale, di epilessia, la terapia con il farmaco va condotta sotto continuo controllo medico con l'adozione periodica di tutti i controlli specialistici che si rendono necessari nei singoli casi.

Effetti di tipo extrapiramidale come tremore, irrequietezza o rallentamento motorio, aumento del tono e contrazioni muscolari involontarie, si possono verificare per la presenza di flufenazina.

Tali effetti, tuttavia, appaiono poco frequenti sia perchè flufenazina è contenuta a bassa dose, sia perchè il suo effetto extrapiramidale è controbilanciato dall'azione anticolinergica di nortriptilina.

Aumento della mortalità in pazienti anziani con demenza

I dati di due studi osservazionali su vasta scala hanno dimostrato che i soggetti anziani affetti da demenza trattati con antipsicotici hanno un rischio leggermente aumentato di morte rispetto a coloro che non sono stati trattati.

Non ci sono dati sufficienti per fornire una stima precisa dell'esatta grandezza del rischio e la causa dell'incremento di rischio non è nota.

DOMINANS non è indicato per il trattamento dei disturbi comportamentali correlati alla demenza.

In studi clinici randomizzati verso placebo condotti in una popolazione di pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici è stato osservato un aumento di circa tre volte del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non è noto. Non può essere escluso un aumento del rischio per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. DOMINANS deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per stroke.

In corso di trattamento con farmaci antipsicotici è stato riportato un complesso di sintomi, potenzialmente fatale, denominato Sindrome Neurolettica Maligna (S.N.M.).

Manifestazioni cliniche di tale sindrome sono iperpiressia, rigidità muscolare, acinesia, disturbi vegetativi (irregolarità del polso e della pressione arteriosa, sudorazione, tachicardia, aritmie); alterazioni dello stato di coscienza che possono progredire fino allo stupore e al coma.

Il trattamento della sindrome neurolettica maligna consiste nel sospendere immediatamente la somministrazione dei farmaci antipsicotici e di altri farmaci non essenziali e nell'istituire una terapia sintomatica intensiva (particolare cura deve essere posta nel ridurre l'ipertermia e nel correggere la disidratazione).

Qualora venisse ritenuta indispensabile la ripresa del trattamento con antipsicotici, il paziente deve essere attentamente monitorato.

Sono stati riportati, con farmaci antipsicotici, casi di trombo embolia venosa (TEV). Dal momento che i pazienti trattati con antipsicotici presentano spesso fattori di rischio acquisiti per la TEV, tutti i possibili fattori di rischio per la TEV devono essere identificati prima e durante il trattamento con DOMINANS e devono essere adottate misure preventive.

Suicidio/Ideazione suicidaria

La depressione è associata ad un aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (suicidio/eventi correlati). Tale rischio persiste fino a che si verifichi una remissione significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere attentamente controllati fino ad avvenuto miglioramento. E' esperienza clinica generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

Altre patologie psichiatriche per le quali DOMINANS è prescritto possono anche essere associate ad un aumentato rischio di comportamento suicidario. Inoltre, queste patologie possono essere associate al disturbo depressivo maggiore. Quando si trattano pazienti con disturbi depressivi maggiori si devono, pertanto, osservare le stesse precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti con altre patologie psichiatriche.

Pazienti con anamnesi positiva per comportamento o pensieri suicidari, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo nella terapia di disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al placebo.

La terapia farmacologica con antidepressivi deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (o chi si prende cura di loro) dovrebbero essere avvertiti della necessità di monitorare e di riportare

immediatamente al proprio medico curante qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidari o di cambiamenti comportamentali.

Uso nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni (vedere paragrafo 4.3)

Gli antidepressivi triciclici non devono essere utilizzati per il trattamento di bambini e adolescenti sotto i 18 anni. Gli studi condotti nella depressione in bambini di questo gruppo di età non hanno dimostrato l'efficacia per questa classe di farmaci. Studi con altri antidepressivi hanno messo in evidenza rischio di suicidio, autolesionismo e ostilità correlato con tali farmaci. Tale rischio può verificarsi anche con gli antidepressivi triciclici.

Inoltre, gli antidepressivi triciclici sono associati ad un rischio di eventi avversi cardiovascolari in tutti i gruppi d'età. Deve essere tenuto presente che non sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine nei bambini e negli adolescenti riguardanti la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

DOMINANS 10 mg + 0,5 mg compresse rivestite e DOMINANS 20 mg + 0,5 mg compresse rivestite contengono saccarosio pertanto i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio/galattosio, o da insufficienza di sucrali isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

DOMINANS 10 mg + 0,5 mg compresse rivestite e DOMINANS 20 mg + 0,5 mg compresse rivestite contengono lattosio pertanto i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi o da malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Questo medicinale può potenziare gli effetti dell'alcool, degli antistaminici, degli analgesici e degli insetticidi fosforati.

L'associazione con altri psicofarmaci o altri anticolinergici o farmaci tiroidei richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico ad evitare inattesi effetti indesiderati da interazione.

Gli effetti dei farmaci anti-ipertensivi possono essere bloccati.

Quando i neurolettici sono somministrati in concomitanza con farmaci che prolungano il QT, il rischio di insorgenza di aritmie cardiache aumenta.

Il rischio di aumento dell'intervallo QT dovuto al trattamento con DOMINANS può essere condizionato dalla somministrazione concomitante di altri farmaci noti per aumentare in modo significativo l'intervallo QT. Si raccomanda pertanto di non somministrare DOMINANS con tali farmaci (lista indicativa, non esaustiva):

- antiaritmici classe IA e III (ad esempio chinidina, amiodarone, sotalolo);
- alcuni antipsicotici (ad esempio aloperidolo, droperidolo, pimozide);
- alcuni macrolidi (ad esempio eritromicina, telitromicina);
- alcuni antistaminici (ad esempio terfenadina, mizolastina);
- alcuni antibiotici chinolonici (ad esempio moxifloxacina);
- altri farmaci noti per aumentare significativamente l'intervallo QT (ad esempio litio).

Si consiglia altresì di evitare l'assunzione di farmaci che inibiscono in modo significativo l'isoenzima 2D6 del citocromo epatico P450 quali (lista indicativa, non esaustiva):

- alcuni substrati del citocromo P450 2D6 (altri antidepressivi, fenotiazine e antiaritmici di

- classe IC propafenone e flecainide)
- gli inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRI) come fluoxetina, sertralina e paroxetina
- altre sostanze non metabolizzate dall'enzima stesso (ad esempio chinidina, cimetidina).

Utilizzare con cautela in pazienti noti per essere dei metabolizzatori lenti del CYP2D6.

La somministrazione non è raccomandata in soggetti con condizioni cliniche che possano alterare i livelli sierici degli elettroliti.

Non somministrare in concomitanza con farmaci che determinano alterazioni degli elettroliti.

Gli antidepressivi triciclici, inclusa nortriptilina, sono metabolizzati dall'isoenzima CYP2D6 del citocromo epatico P450. Il CYP2D6 è polimorfo nella popolazione e l'isoenzima può essere inibito da diversi farmaci psicotropi ed altri farmaci (un esempio, indicativo ma non esaustivo, sono alcuni farmaci appartenenti alle seguenti classi: neurolettici, inibitori del re-uptake della serotonina, betabloccanti ed antiaritmici).

Flufenazina è metabolizzata dall'isoforma CYP2D6 del citocromo P450, di cui è anche un moderato inibitore.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non somministrare nel primo trimestre di gravidanza.

Nell'ulteriore periodo, il medicinale deve essere somministrato soltanto in caso di effettiva necessità e sotto diretto controllo del medico.

I neonati esposti agli antipsicotici convenzionali o atipici inclusa Flufenazina (uno dei due principi attivi di Dominans) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati inclusi sintomi extrapiramidali o di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonìa, ipotonia, tremore, sonnolenza, stress respiratorio, disturbi dell'assunzione di cibo. Pertanto i neonati dovrebbero essere attentamente monitorati.

Per l'eventuale allattamento al seno, occorre tener conto dei potenziali rischi per il bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Poiché può determinare modificazioni dei tempi di reazione, di ciò devono essere avvertiti coloro che potrebbero condurre veicoli di qualunque tipo o attendere ad operazioni richiedenti normalità del grado di vigilanza.

4.8 Effetti Indesiderati

Durante il trattamento, come avviene con altri antidepressivi o anticolinergici, possono comparire secchezza delle fauci, anoressia, disturbi dell'accomodazione visiva, stipsi, turbe della minzione, parestesie, tremori, atassia, incoordinazione, vertigine.

Sintomi parkinsoniani possono essere aggravati in soggetti già ammalati o possono comparire e talora permanere a lungo e divenire irreversibili sotto forma di discinesia tardiva persistente che talora è preannunciata da un tipico movimento vermicolare della lingua.

Con i farmaci appartenenti allo stesso gruppo sono stati descritti: ipotensione, tachicardia, aritmie cardiache; stati di confusione mentale con allucinazioni, disorientamento,

insonnia, ansia, agitazione o aggravamento di stati psicotici preesistenti; stomatite, nausea, vomito, disturbi gastrici ed addominali; diarrea; eruzioni cutanee su base allergica, orticaria, fotosensibilizzazione, edemi.

Sono stati riportati, con farmaci antipsicotici, casi di trombo embolia venosa, compresi casi di embolia polmonare e casi di trombosi venosa profonda - Frequenza sconosciuta.

Un notevole rialzo termico può essere l'espressione di un'idiosincrasia e consiglia l'interruzione del trattamento.

Eccezionalmente con i farmaci suddetti sono stati descritti casi isolati di depressione midollare con agranulocitosi e trombocitopenia, ginecomastia, galattorea, modificazioni della libido, ittero, perdita di peso.

Sono stati osservati con DOMINANS o altri farmaci della stessa classe casi rari di prolungamento del QT, aritmie ventricolari come torsione di punta, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare ed arresto cardiaco. Casi molto rari di morte improvvisa.

In casi rari si può verificare ideazione/comportamento suicidario (vedere paragrafo 4.4).

Studi epidemiologici, condotti principalmente in pazienti di 50 anni o più anziani, mostrano un aumento del rischio di fratture nei pazienti trattati con SSRI e TCA. Il meccanismo che determina questo rischio non è noto.

Con riferimento alla classe sistemica organica "Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali", sono state segnalate le seguenti reazioni avverse: sindrome da astinenza neonatale e sintomi extrapiramidali con frequenza non nota (vedere paragrafo 4.6).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati descritti casi di avvelenamento con DOMINANS.

Il quadro di intossicazione è intermedio fra antidepressivi triciclici e fenotiazinici.

Trattamento: lavanda gastrica, assistenza respiratoria, caute infusioni endovenose.

Nell'animale, dosi tossiche determinano blocco dell'attività motoria, astenia marcata, dimagrimento, emorragie nasali, fenomeni convulsivi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà Farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antidepressivi in associazione con psicolettici
Codice ATC: N06CA49

DOMINANS svolge le azioni dei singoli componenti: quella antidepressiva di nortriptilina e quella ansiolitica e sedativa di flufenazina.

Nei due rapporti di dose previsti per l'impiego clinico (20:1 e 40:1), l'associazione modifica l'attività esplorativa e il comportamento operativo dell'animale da esperimento, senza determinare variazioni elettroencefalografiche.

L'effetto farmacologico dell'associazione risulta dalla somma degli effetti dei singoli componenti.

5.2 Proprietà Farmacocinetiche

Entrambi i principi attivi vengono ben assorbiti per via orale.

Le caratteristiche farmacocinetiche dei due farmaci non vengono modificate dall'associazione.

Emivita di nortriptilina: 31 h.; emivita di flufenazina: 24 h.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta dell'associazione somministrata nei rapporti 20:1 (Dominans 10 mg + 0,5 mg) e 40:1 (Dominans 20 mg + 0,5 mg) è relativamente scarsa: nel topo e nel ratto le DL50 sono rispettivamente di 220 e 480 mg/Kg.

Anche le prove di tossicità sub-acuta e cronica hanno dimostrato la buona tollerabilità per periodi di 1-6 mesi e hanno escluso l'esistenza di un sinergismo tossico fra i componenti dell'associazione.

Dalle prove di teratogenesi non risultano influenze negative sulla gravidanza né malformazioni fetali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

DOMINANS 10 mg + 0,5 mg compresse rivestite

Eccipienti: amido di mais, calcio fosfato dibasico, gelatina, magnesio stearato, **lattosio**, **saccarosio**, gomma arabica, talco, silice colloidale, **E110-E124-E127**, cetil palmitato.

DOMINANS 20 mg + 0,5 mg compresse rivestite

Eccipienti: amido di mais, calcio fosfato dibasico, gelatina magnesio stearato, **lattosio**, **saccarosio**, gomma arabica, talco, silice colloidale, E131, cetil palmitato.

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse rivestite in blister di PVC e alluminio.

DOMINANS 10 mg + 0,5 mg compresse rivestite – 30 compresse

DOMINANS 20 mg + 0,5 mg compresse rivestite – 30 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lundbeck Italia S.p.A., Via della Moscova n. 3, 20121 Milano

- 8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
DOMINANS 10 mg + 0,5 mg compresse rivestite, 30 compresse - A.I.C. n. : 023033018
DOMINANS 20 mg + 0,5 mg compresse rivestite, 30 compresse - A.I.C. n. : 023033020
- 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
DOMINANS 10 mg + 0,5 mg compresse rivestite – 30 compresse:
Luglio 1974/ Maggio 2010
DOMINANS 20 mg + 0,5 mg compresse rivestite – 30 compresse:
Luglio 1974/ Maggio 2010
- 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**
Marzo 2012

Agenzia Italiana del Farmaco