

Aponal Tropfen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aponal Tropfen, 10 mg Doxepin pro ml, Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff:

1 ml Lösung (20 Tropfen) enthält 11,3 mg Doxepinhydrochlorid, entsprechend 10 mg Doxepin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 0,3 mg Propyl-4-hydroxybenzoat, 0,7 mg Methyl-4-hydroxybenzoat, 0,2 mg Pfefferminzöl und 3,4 mg Alkohol (Ethanol) pro 1 ml Lösung. Siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.8.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Depressive Erkrankungen
- Angstsyndrome
- Leichte Entzugssyndrome bei Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit
- Unruhe, Angst, Schlafstörungen im Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen oder leichten Entzugssyndromen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Darreichungsform, Dosierung und Dauer der Anwendung sind abhängig von der individuellen Reaktionslage, dem Anwendungsgebiet und der Schwere der Erkrankung. Dabei gilt der Grundsatz, dass bei einem Ansprechen des Patienten die Dosis zwar so klein wie möglich gehalten, anderenfalls aber der gesamte zur Verfügung stehende Dosierungsbereich ausgenutzt werden sollte.

Die Einleitung der Therapie ist durch schrittweise Dosissteigerung und die Beendigung durch langsame Verringerung der Dosis vorzunehmen (Reduktion um die Hälfte pro Woche).

Die vorliegende Darreichungsform ist vorrangig zur fein abgestuften Dosisanpassung bei Ein- und Ausleitung der Therapie bei depressiven Erkrankungen und bei Angstsyndromen geeignet, sowie zur Behandlung von Unruhe, Angst und Schlafstörungen im Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen oder leichten Entzugssyndromen.

Dosierung

Es wird empfohlen, die Behandlung mit 1 ml Lösung (entsprechend 10 mg Doxepin bzw. 20 Tropfen Lösung) pro Tag zu beginnen. Wenn erforderlich, kann die Dosis nach 3 bis 4 Tagen auf 2 ml Lösung (entsprechend 20 mg Doxepin bzw. 40 Tropfen Lösung) pro Tag und nach 7 bis 8 Tagen auf 3 ml Lösung (entsprechend 30 mg Doxepin bzw. 60 Tropfen Lösung) pro Tag gesteigert werden.

Zur Entwöhnung von Schlaf- und Beruhigungsmitteln werden diese Präparate schrittweise abgesetzt. Gleichzeitig werden - nach Bedarf - Aponal Tropfen in ansteigender Dosierung verabreicht (Beginn mit 20 bis 30 Tropfen täglich).

Sollte eine höhere Dosierung als 60 Tropfen (30 mg Doxepin) oder mehr pro Tag benötigt werden, stehen höher dosierte Darreichungsformen (Dragees oder Filmtabletten) von Aponal zur Verfügung.

Bei ambulanter Behandlung sollte eine Tagesdosis von 150 mg Doxepin nicht überschritten werden.

Ist eine schlafanstoßende Wirkung besonders erwünscht, kann ein größerer Teil der Tagesdosis oder die ganze Tagesdosis zur Nacht gegeben werden.

Unter stationären Bedingungen kann die Tagesdosis unter Beachtung der Vorsichtsmaßnahmen bis auf 300 mg Doxepin gesteigert werden.

Für den oberen bzw. unteren Dosierungsbereich ist gegebenenfalls auf ein Präparat mit geeigneterem Wirkstoffgehalt umzustellen.

Die mittlere Dauer einer Behandlungsperiode bis zum Verschwinden der Symptomatik beträgt im Allgemeinen mindestens 4 bis 6 Wochen. Anschließend sollte die Behandlung noch weitere 4 bis 6 Monate fortgeführt werden, um einen Rückfall zu verhindern.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist das Risiko von Nebenwirkungen erhöht. Da diese Patienten außerdem oft deutlich niedrigere Dosen benötigen und häufig schon bei der Hälfte der üblichen Tagesdosen einen zufriedenstellenden Behandlungseffekt zeigen, ist die Dosierung sorgfältig anzupassen.

Kinder und Jugendliche

Kinder über 12 Jahre und Jugendliche, die nur im Ausnahmefall mit Doxepin behandelt werden sollten (siehe Abschnitt 4.4), benötigen aufgrund des geringeren Körpergewichts ebenfalls deutlich niedrigere Dosen. Kinder unter 12 Jahre dürfen nicht mit Aponal Tropfen behandelt werden. Siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“.

Patienten mit bekannt langsamem oder intermediärem CYP2D6-Metabolismus

Bei Langsam- und Intermediär-Metabolisierern besteht bereits bei Anwendung von therapeutischen Dosen das Risiko einer lebensbedrohlichen Doxepin-Intoxikation. Bei diesen Patienten ist eine Verringerung der Dosis auf 40% der empfohlenen Anfangsdosis (bei langsamen CYP2D6 Metabolisierern) und auf 80% der empfohlenen Anfangsdosis (bei intermediären CYP2D6 Metabolisierern) erforderlich. Es wird empfohlen, die Erhaltungsdosis mit Hilfe der gemessenen (Nor)Doxepin-Plasmakonzentration zu bestimmen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2).

Besondere Vorsicht ist bei gleichzeitiger Anwendung von Doxepin zusammen mit Inhibitoren bzw. Substraten von CYP2D6 geboten. Die Dosierung von Doxepin muss möglicherweise angepasst werden. Dazu ist die Messung der (Nor)Doxepin-Plasmakonzentration in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2).

Art der Anwendung

Die Tropfen sind mit einem halben Glas Wasser verdünnt vor oder nach den Mahlzeiten oder abends vor dem Schlafengehen einzunehmen.

Bei unverdünnter Einnahme kann es vorübergehend zu einem Taubheitsgefühl an Zunge und Mundschleimhaut kommen.

4.3 Gegenanzeigen

Aponal Tropfen dürfen nicht angewandt werden

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Doxepin, anderen Dibenzoxepinen, Propyl-4-hydroxybenzoat, Methyl-4-hydroxybenzoat, Pfefferminzöl oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei akuten Vergiftungen mit Alkohol-, Hypnotika, Analgetika und Psychopharmaka
- bei akuten Delirien
- unbehandeltem Engwinkelglaukom
- bei akutem Harnverhalt
- bei Prostatahypertrophie mit Restharnbildung
- bei paralytischem Ileus
- während der Stillzeit
- von Kindern unter 12 Jahren

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aponal Tropfen dürfen nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei

- Prostatahypertrophie ohne Restharnbildung
- schweren Leberschäden
- Störungen des Blut bildenden Systems
- hirnorganischem Psychosyndrom
- erhöhter Krampfbereitschaft
- Hypokaliämie
- Bradykardie
- angeborenem langen QT-Syndrom oder anderen klinisch signifikanten kardialen Störungen (insbesondere koronare Herzkrankheit, Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien)

Hierbei sollten Patienten mit vorbestehendem AV-Block I. Grades oder Links-/ Rechtsschenkelblock nur unter engmaschigen EKG-Kontrollen, Patienten mit vorbestehenden höhergradigen AV-Blockierungen oder diffusen supraventrikulären oder ventrikulären Erregungsleitungsstörungen möglichst nicht mit Aponal behandelt werden.

Kinder und Jugendliche

Aponal Tropfen sollten nicht zur Behandlung von Kindern über 12 Jahren und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. In Studien zur Behandlung von Depressionen in dieser Altersgruppe zeigten trizyklische Antidepressiva keinen therapeutischen Nutzen. Studien mit anderen Antidepressiva (SSRI, SNRI) haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von suizidalem Verhalten, Selbstschädigung und feindseligem Verhalten im Zusammenhang mit der Anwendung dieser Wirkstoffe gezeigt. Diese Risiken können für Doxepin nicht ausgeschlossen werden. Außerdem ist Doxepin in allen Altersgruppen mit einem Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen verbunden. Darüber hinaus liegen keine Daten zur Sicherheit bei

Langzeitanwendung bei Kindern und Jugendlichen bezüglich Wachstum, Reifung sowie zur kognitiven Entwicklung und Verhaltensentwicklung vor (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

Patienten mit bekannt langsamem oder intermediärem CYP2D6-Metabolismus

Bei Langsam- und Intermediär-Metabolisierern besteht bereits bei Anwendung von therapeutischen Dosen die Gefahr einer potenziell lebensbedrohlichen Doxepin-Intoxikation. Bei diesen Patienten ist eine Dosisverringerung erforderlich (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.2).

Besondere Vorsicht ist erforderlich, wenn eine gleichzeitige Anwendung von Doxepin zusammen mit Inhibitoren bzw. Substraten von CYP2D6 erforderlich ist. Die Dosierung von Doxepin muss möglicherweise angepasst werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Serotoninsyndrom

Die gleichzeitige Anwendung von Doxepin mit Opioiden kann zu einem Serotoninsyndrom, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, führen (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn die gleichzeitige Gabe mit Opioiden klinisch angezeigt ist, wird eine sorgfältige Beobachtung des Patienten empfohlen, insbesondere bei Behandlungsbeginn und Dosiserhöhungen.

Die Symptome des Serotoninsyndroms umfassen unter anderem Veränderungen des Gemütszustandes, autonome Instabilität, neuromuskuläre Auffälligkeiten und/oder gastrointestinale Symptome.

Wenn ein Serotoninsyndrom vermutet wird, sind je nach der Schwere der Symptome eine Dosisverringerung oder das Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung:

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen kann.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Aponal verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse einhergehen. Außerdem können diese Erkrankungen zusammen mit einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression) auftreten. Daher sollten bei Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden wie bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder –versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Aufgrund der erheblichen Toxizität des Doxepins steht dem Patienten mit dem Bedarf für ein bis zwei Wochen schon eine potenziell letale Dosis zur Verfügung. Dies sollte besonders bei der Verordnung an suizidgefährdete depressive Patienten bedacht werden. In diesen Fällen sollte die kleinstmögliche Menge Doxepin rezeptiert werden.

Vor Beginn und während der Behandlung sind in regelmäßigen Abständen Kontrollen von Blutdruck, EKG, Blutbild, Leberfunktion und gegebenenfalls des EEG vorzunehmen. Bei von der Norm abweichenden Werten darf eine Behandlung mit Aponal Tropfen nur unter engmaschigen Kontrollen durchgeführt werden. Eine bestehende Hypokaliämie ist vor Behandlungsbeginn auszugleichen.

Bei Patienten, bei denen eine Senkung des Blutdruckes auf jeden Fall vermieden werden muss, darf Doxepin nur unter sorgfältiger Kontrolle der hämodynamischen Parameter angewendet werden.

Ein plötzliches Beenden einer längerfristigen hoch dosierten Therapie mit Doxepin sollte vermieden werden, da hier mit Absetzsymptomen wie Unruhe, Schweißausbrüchen, Übelkeit, Erbrechen und Schlafstörungen gerechnet werden muss.

Doxepin kann die zerebrale Krampfschwelle herabsetzen, daher kann es bei erhöhter Anfälligkeit (z. B. Entzugssyndrom nach abruptem Absetzen von Benzodiazepinen oder Barbituraten) vermehrt zu Krampfanfällen kommen.

Die Alkoholmenge in 3 ml dieses Arzneimittels entspricht weniger als 1 ml Bier oder 1 ml Wein. Die geringe Alkoholmenge hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika Klasse IA oder III, Antibiotika, Malaria-Mittel, Antihistaminika, Neuroleptika), zu einer Hypokaliämie führen (z. B. bestimmte Diuretika), den

hepatischen Abbau von Doxepin hemmen können (z. B. MAO-Hemmer) oder Inhibitoren bzw. Substrate von CYP2D6 darstellen, ist zu vermeiden.

Die gleichzeitige Anwendung von Doxepin mit Opioiden sollte mit Vorsicht erfolgen, da das Risiko eines Serotoninsyndroms, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).

MAO-Hemmer sollen mindestens 14 Tage vor Beginn der Therapie mit Doxepin abgesetzt werden. Andernfalls muss mit schweren Nebenwirkungen wie Erregung, Delir, Koma, Hyperpyrexie, zerebralen Krampfanfällen und starken Blutdruckschwankungen gerechnet werden.

Bei therapieresistenten Depressionen ist im Einzelfall unter Beachtung aller notwendigen Vorsichtsmaßnahmen und unter langsamer Dosissteigerung eine zusätzliche Gabe von MAO-Hemmern bei vorbestehender Therapie mit Doxepin möglich.

Doxepin wird, wie auch andere trizyklische Antidepressiva, durch CYP2D6 metabolisiert. Inhibitoren oder Substrate von CYP2D6 (z.B. Chinidin, Bupropion, Duloxetin, Fluoxetin, Paroxetin und andere selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs)), können die Plasmakonzentration von Doxepin erhöhen und die damit verbundene Toxizität verstärken, wenn sie gleichzeitig verabreicht werden. Das Ausmaß dieser Interaktion hängt von der Variabilität des Effektes auf CYP2D6 und der therapeutischen Breite des trizyklischen Antidepressivums ab. Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung mit Doxepin wurde nicht systematisch evaluiert.

Wenn eine gleichzeitige Anwendung von Doxepin zusammen mit Inhibitoren oder Substraten von CYP2D6 erforderlich ist, sollte die (Nor)Doxepin-Plasmakonzentration gemessen werden. Die Dosierung von Doxepin muss möglicherweise angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Fluoxetin sollte wegen seiner langen Halbwertszeit mindestens 5 Wochen vor Beginn einer Therapie mit Doxepin abgesetzt werden.

Wirkungen und gegebenenfalls Nebenwirkungen folgender Arzneimittel können durch trizyklische Antidepressiva - zu denen auch Doxepin gehört - beeinflusst werden (siehe Tabellen).

Wirkungsverstärkung:	
andere Antidepressiva, Neuroleptika, Barbiturate, Tranquilizer, Analgetika, Narkotika, sedierende Antihistaminika, Antiepileptika, Alkohol	Wechselseitige Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung
Anticholinerg wirkende Substanzen z. B. Antiparkinsonmittel, tri- und tetrazyklische Antidepressiva	Wechselseitige Verstärkung der anticholinergen Wirkung
Cimetidin	Verstärkung der zentraldämpfenden und anticholinergen Wirkung
Sympathomimetika (z. B. auch Noradrenalin als vasokonstringierender Zusatz in Lokalanästhetika)	Verstärkung der sympathomimetischen Wirkung
Nitrate, Antihypertonika (z. B. Beta-Blocker)	Verstärkung der antihypertensiven Wirkung
Wirkungsabschwächung:	
Guanethidin, Reserpin, Clonidin	Abschwächung der antihypertensiven Wirkung; bei Clonidin u.U. Rebound-Hypertension

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zu einer Anwendung von Doxepin während der Schwangerschaft liegen bislang keine ausreichenden Erfahrungen vor. Daten von 118 während des ersten Schwangerschafts-Trimenons Doxepin-exponierten Neugeborenen deuten darauf hin, dass die Missbildungsrate möglicherweise erhöht ist. Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar. In tierexperimentellen Studien zeigte Doxepin keine teratogenen Effekte.

Nach Verabreichung von Antidepressiva in höheren Dosen oder über einen längeren Zeitraum vor der Geburt kann es bei Neugeborenen zu Entzugsserscheinungen kommen.

Stillzeit

Die Einnahme von Doxepin während der Stillzeit ist kontraindiziert, da der Wirkstoff und dessen Metabolite in die Muttermilch übergehen und beim gestillten Säugling zu unerwünschten Wirkungen führen können.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien mit Doxepin wurde eine Beeinträchtigung der Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

Daher darf Doxepin nur bei zwingender Notwendigkeit und nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewandt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in

verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol. Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, die Bedienung von Maschinen oder sonstige gefährliche Tätigkeiten zumindest während der ersten Tage der Behandlung unterbleiben. Die Entscheidung in jedem Einzelfall trifft der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktionsbereitschaft und der jeweiligen Dosierung.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Mit folgenden Nebenwirkungen ist besonders zu Beginn der Behandlung zu rechnen:

Mundtrockenheit, verstopfte oder trockene Nase, Müdigkeit, Benommenheit, Schwitzen, Schwindel, Hypotonie, orthostatische Dysregulation, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Tremor, Akkomodationsstörungen, Obstipation, Gewichtszunahme und meist passagere Anstiege der Leberenzymaktivitäten.

Insbesondere bei älteren Patienten können diese Nebenwirkungen verstärkt auftreten (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung).

Endokrine Erkrankungen

Häufig: Libidoverlust, Ejakulationsstörungen beziehungsweise Impotenz

Gelegentlich: Galaktorrhoe

Sehr selten: Bei Männern Gynäkomastie, bei Frauen Regelblutungsanomalien und eine Vergrößerung der Mammæ, Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion

Nicht bekannt: Hyperprolaktinämie

Nervensystem

Gelegentlich: Parästhesien, Hitze- und Kälteempfindungen, Ohrensausen, vermehrtes Träumen

Nicht bekannt: Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Tremor, Schlafstörungen, Schluckbeschwerden. Neurologische Effekte (z. B. Polyneuropathien und Krampfanfälle) sind als Nebenwirkungen von trizyklischen Antidepressiva beschrieben worden und daher für Doxepin nicht auszuschließen.

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Kollapszustände, Erregungsleitungsstörungen, Verstärkung einer bestehenden Herzinsuffizienz

Sehr selten: Torsade de pointes

Nicht bekannt: Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Verlängerung des QT-Intervalls im EKG

Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt: Hypotonie, orthostatische Dysregulation

Erkrankungen der Atemwege

Nicht bekannt: Verstopfte oder trockene Nase

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Medikamentenabhängige (cholestathe) Hepatitis

Nicht bekannt: Passagerer Anstieg der Leberenzymaktivitäten

Nieren- und Harnwegserkrankungen

Häufig: Miktionsstörungen

Gelegentlich: Harnverhalt

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: Akkomodationsstörungen, Glaukomanfall, Sehstörungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Nicht bekannt: Mundtrockenheit, Obstipation. Paralytischer Ileus ist als Nebenwirkungen von trizyklischen Antidepressiva beschrieben worden und daher für Doxepin nicht auszuschließen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Allergische Hautreaktionen und Pruritus

Sehr selten: Haarausfall

Nicht bekannt: Schwitzen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

In epidemiologischen Studien, die hauptsächlich mit Patienten durchgeführt wurden, die 50 Jahre oder älter waren, wurde bei denen, die mit Selektiven Serotonin- Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) oder trizyklischen Antidepressiva (TCA) behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Knochenbrüchen beobachtet. Der Mechanismus, der zu diesem Risiko führt, ist nicht bekannt.

Blut- und Lymphsystem

Gelegentlich: Ödeme

Sehr selten: Hämolytische Anämie, Leukozytopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Innere Unruhe. Bei älteren Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Verwirrheitszuständen und deliranten Syndromen.

Sehr selten: Bei Patienten mit Abhängigkeitsanamnese ist Missbrauch beobachtet worden.

Nicht bekannt: Suizidale Gedanken, suizidales Verhalten*.
*Fälle von suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten während der Therapie mit Aponal oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).
Bei Patienten mit einem hirnanorganischen Psychosyndrom ist die Provokation eines pharmakogenen Delirs zu bedenken.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Durstgefühl

Untersuchungen

Sehr selten: Änderungen des Blutzuckerspiegels

Nicht bekannt: Gewichtszunahme

Beim Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen, wie

- QT-Intervall-Verlängerung,
 - Torsade de pointes,
 - hämolytischer Anämie, Leukozytopenie, Agranulocytose, Thrombozytopenie,
 - manischer Verstimmung,
 - akut produktiven Symptomen bei der Behandlung depressiver Syndrome im Verlauf schizophrener Erkrankungen
- ist die Therapie abbrechen.

Hinweise:

Der Patient sollte angehalten werden, bei Grippe-ähnlichen Symptomen oder eitriger Angina, die mit Beschwerden wie hohes Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen, Schluckbeschwerden, Entzündungen im Mund-, Nasen-, Rachen- sowie Genital- oder Analbereich einhergehen, sofort den Arzt aufzusuchen und keine Selbstmedikation mit Antipyretika, Analgetika und/oder Antibiotika durchzuführen.

Treten die oben genannten Symptome während der Behandlung auf, ist eine Untersuchung des Blutbildes vorzunehmen, da eine Agranulozytose ausgeschlossen werden muss.

Propyl-4-hydroxybenzoat und Methyl-4-hydroxybenzoat können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Bei entsprechend sensibilisierten Patienten können durch Pfefferminzöl Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Atemnot) ausgelöst werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Doxepin zeichnet sich durch eine erhebliche akute Toxizität aus. Kinder beziehungsweise Kleinkinder sowie Langsam-Metabolisierer sind besonders gefährdet. Lebensbedrohende Symptome einer Intoxikation mit Doxepin betreffen das ZNS (Verwirrung, Erregungszustände bis zu Krampfanfällen, Bewusstseinsstrübung bis zum Koma, Atemstillstand) und das Herz-Kreislauf-System (Hypotonie, Tachykardie, EKG-Veränderungen wie PQ-, QT-Intervallverlängerungen, Torsade de pointes, AV-Block II. oder III. Grades).

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

So rasch wie möglich ist eine intensivmedizinische Behandlung einzuleiten. Innerhalb von 1 - 2 Stunden nach Einnahme kann eine Magenspülung aussichtsreich sein, gefolgt von der wiederholten Gabe von Aktivkohle. Die weitere Therapie erfolgt symptomatisch. Zum Einsatz kommen Volumensubstitution, Antikonvulsiva und gegebenenfalls Antiarrhythmika, bei kardialen Komplikationen unter Umständen Natriumhydrogencarbonat bzw. -lactat.

Bei schweren Vergiftungen (Bewusstlosigkeit, Herzrhythmusstörungen) bzw. Auftreten eines anticholinergen Syndroms steht zur Anwendung unter intensivmedizinischen Bedingungen (EKG-Kontrolle!) als Antidot Physostigminsalicylat zur Verfügung.

Aufgrund des großen Verteilungsvolumens und der relativ starken Plasma-Eiweiß-Bindung dürften forcierte Diurese oder Hämodialyse bei reinen Doxepin-Vergiftungen nur von geringem Nutzen sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Trizyklisches Antidepressivum

ATC-Code: N06AA12

Als Dibenzoxepin gehört Doxepin zu den trizyklischen Antidepressiva und besitzt ausgeprägte sedierende sowie angstlösende und stimmungsaufhellende Wirkungen. Als Wirkungsmechanismus für den zentralen Effekt wird eine Beeinflussung der Funktion von Neurotransmittersystemen im ZNS angenommen.

Doxepin hemmt den aktiven Rücktransport der biogenen Amine Serotonin und Noradrenalin in die präsynaptischen Speicher der Nervenzellen im ZNS. Dadurch wird die Konzentration dieser biogenen Amine am Rezeptor erhöht.

Es wirkt auch antihistaminerg durch Blockade der H₁-Rezeptoren und der H₂-Rezeptoren. In verschiedenen Versuchsanordnungen wurde durch Doxepin die Magensaftsekretion und Ulcus-Entstehung unter Stress-Belastung gehemmt. Es scheint vor allem ein im ZNS lokalisierter Mechanismus beteiligt zu sein. H₁-Antagonismus (Sedierung), H₂-Antagonismus (Hemmung der Magensäuresekretion) und peripher anticholinerge Wirkung (Magenmotilität) können evtl. unterstützend mitwirken.

Doxepin zeigt sowohl zentral als auch peripher eine schwach anticholinerge und spasmolytische Wirkung. So wie andere trizyklische Antidepressiva hemmt es in hohen Dosen die Erregungsleitung im Herzen und senkt den Gefäßwiderstand geringgradig.

Folgende Wirkungen von Doxepin wurden außerdem tierexperimentell nachgewiesen:

Die Verstärkung der Wirkung von Analgetika, die Verhinderung einer Entwicklung von Toleranz gegenüber Opiaten und die Unterdrückung von Entzugserscheinungen bei Morphinabhängigkeit.

Doxepin ist in verhaltenspharmakologischen und biochemisch-pharmakologischen Experimenten, die derzeit als Modelle für antidepressive Substanzen benutzt werden, wirksam.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Doxepin wird nach oraler Gabe nahezu vollständig resorbiert.

Verteilung

Doxepin und Desmethyldoxepin werden zu ca. 80 % an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen von Doxepin beträgt ca. 22 (9 - 33) l/kg.

Biotransformation

Doxepin unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus. Der Prozentsatz von Doxepin, der beim ersten Durchgang durch die Leber verstoffwechselt wird, liegt bei etwa 70 % (55 - 85 %), die Bioverfügbarkeit bei ca. 27 %. Der Abbau erfolgt über eine Demethylierung, N-Oxidation, Hydroxylierung und Glukuronidierung (Desmethyldoxepin, Doxepin-N-oxid, Hydroxydoxepin, Hydroxydoxepin-Glucuronid).

In vitro Studien haben gezeigt, dass die Enzyme CYP2C19 und CYP2D6 entscheidend zur Biotransformation von Doxepin beitragen, während CYP1A2 und CYP2C9 eine untergeordnete Rolle spielen.

Die nach therapeutischen Dosen im Serum gemessenen Doxepinspitzenkonzentrationen weisen große interindividuelle Schwankungsbreiten auf. Die Konzentrationen von Doxepin mit dem noch aktiven Metaboliten Desmethyldoxepin (DMD) zusammen bestimmen die Wirkung.

Nach einmaliger Einnahme von 75 mg betragen $t_{\max}$ 2,9 h (2 – 4 h) und $C_{\max}$ 26,1 ng/ml (9,0 – 45,8 ng/ml). Der Hauptmetabolit Desmethyldoxepin erreicht nach 6 h (2 - 10 h) eine $C_{\max}$ von 9,7 ng/ml (4,8 – 14,5 ng/ml). Nach i.v.-Infusion von 25 mg Doxepin über 1,5 Stunden lag die maximale Plasmakonzentration bei 39 ng/ml.

Elimination

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit für Doxepin beträgt nach oraler Gabe 16,8 h (8,2 – 24,5 h) und für DMD 51,3 h (33,2 – 80,7). Die Plasmaclearance beträgt 0,93 l/h/kg.

Die relativ langen Halbwertszeiten von Doxepin und Desmethyldoxepin ermöglichen therapeutisch ausreichend hohe Plasmaspiegel bei 1-mal täglicher oraler Doxepingabe.

Steady-state-Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 2 Wochen erreicht.

Die Ausscheidung von unverändertem Doxepin über die Nieren ist gering (ca. 0,1 %; renale Clearance: 10 - 20 ml/min). Für Desmethyldoxepin beträgt die renale Ausscheidung 0,4 %, die renale Clearance 64 ml/min.

Doxepin passiert die Plazenta und geht in die Muttermilch über.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Studien mit wiederholter Gabe von Doxepin wurden Phospholipideinlagerungen in verschiedenen Organen beobachtet, wie sie auch von anderen amphiphilen Substanzen mit Kation-Eigenschaften (z. B. Amiodaron, Imipramin) bekannt sind. Die Relevanz dieses Befundes für die Anwendung am Menschen ist unklar. Nach hohen Dosierungen traten Fetteinlagerungen in den Leberzellen auf.

Doxepin wurde nur unzureichend bezüglich mutagener Wirkungen geprüft. Bisherige Tests verliefen negativ. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumor erzeugendes Potenzial liegen nicht vor.

Embryotoxizitätsuntersuchungen an Ratten und Kaninchen gaben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen von Doxepin. Dosierungen oberhalb von 5 mg/kg/Tag beeinträchtigten die Fertilität bei Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycerol, Pfefferminzöl, Ethanol 96%, Methyl(4-hydroxybenzoat), Propyl(4-hydroxybenzoat).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen notwendig.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche mit Tropfer und kindersicherem Schraubverschluss.

30 ml Lösung zum Einnehmen

90 ml Lösung zum Einnehmen (3x30 ml)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tel. (03834) 3914-0
Fax (03834) 3914-119

8. ZULASSUNGSNUMMER

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Januar 1994

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. Juni 2006

10. STAND DER INFORMATION

09.2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig