

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Doxepin AL 50
Doxepin 50 mg (als Doxepinhydrochlorid)
pro Filmtablette

Doxepin AL 100
Doxepin 100 mg (als Doxepinhydrochlorid)
pro Filmtablette

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung***Doxepin AL 50***

1 Filmtablette enthält 50 mg Doxepin als Doxepinhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 Filmtablette enthält 88,10 mg Lactose-Monohydrat.

Doxepin AL 100

1 Filmtablette enthält 100 mg Doxepin als Doxepinhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 Filmtablette enthält 146,66 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Doxepin AL 50

Gelbe, runde, bikonvexe Filmtablette mit einseitiger Kreuzbruchkerbe.

Doxepin AL 100

Gelbe, runde, bikonvexe Filmtablette mit beidseitiger Kreuzbruchkerbe.

Die Filmtabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

- Depressive Erkrankungen,
- krankhafte Angstzustände (Angstsyndrom),
- leichte Entzugsserscheinungen bei Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit,
- Unruhe, Angst oder Schlafstörungen im Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen oder leichten Entzugsserscheinungen.

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, andererseits 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).

Dosierung***Depressive Erkrankungen und Angstsyndrome***

Es wird empfohlen, die Therapie mit 50 mg Doxepin am Abend zu beginnen. Wenn erforderlich, kann die Dosis nach 3 bis 4 Tagen auf 75 mg Doxepin, und nach 7 bis 8 Tagen auf 100–150 mg Doxepin pro Tag gesteigert werden.

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 einem besser geeigneten 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.

Leichte Entzugssyndrome

Bei der Behandlung von Entzugsserscheinungen ist in den ersten drei Tagen häufig die Gabe von 3-mal 50 mg Doxepin pro Tag notwendig. Danach kann eine langsame Dosisverringerung zur Beendigung der Behandlung vorgenommen werden.

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 Doxepin AL behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

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 Filmtabletten sind unzerkaut mit etwas Flüssigkeit vor oder nach den Mahlzeiten oder abends vor dem Schlafengehen einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Dibenzoxepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- akute Vergiftungen mit Alkohol, Hypnotika, Analgetika und Psychopharmaka,
- akute Delirien,
- unbehandeltes Engwinkelglaukom,
- akuter Harnverhalt,
- Prostatahyperplasie mit Restharnbildung,
- paralytischer Ileus,
- Stillzeit,
- Kinder unter 12 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Doxepin AL darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei

- Prostatahyperplasie ohne Restharnbildung,
- schweren Leberschäden,
- Störungen des blutbildenden 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 Doxepin AL behandelt werden.

Kinder und Jugendliche

Doxepin AL sollte nicht zur Behandlung von Kindern über 12 Jahre 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 Verhaltensorientierung vor (siehe auch Abschnitt 4.8).

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 (z.B. Buprenorphin) 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 Doxepin AL 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-kontrollier-

ten 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.

Bei der Behandlung schwer depressiver Patienten ist grundsätzlich zu berücksichtigen, dass das Risiko eines Suizids mit zum Krankheitsbild gehört und trotz Behandlung bis zum Eintritt einer relevanten Symptomremission fortbesteht. Solche Patienten bedürfen insbesondere in der initialen Therapiephase einer sorgfältigen Überwachung und ggf. einer stationären Behandlung.

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.

Weitere Hinweise

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 Doxepin AL 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.

Während die sedierende Wirkung von Doxepin meist unmittelbar in den ersten Stunden einsetzt, ist die stimmungsaufhellende Wirkung in der Regel erst nach 1–3 Wochen zu erwarten (siehe auch „Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung“ weiter oben).

Ein plötzliches Beenden einer längerfristigen hochdosierten Behandlung mit Doxepin sollte vermieden werden, da hier mit Absetzerscheinungen wie Unruhe, Schweißausbrüchen, Übelkeit, Erbrechen und Schlafstörungen gerechnet werden muss.

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

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Doxepin AL nicht einnehmen.

Doxepin AL enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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 (z.B. Buprenorphin) sollte mit Vorsicht erfolgen, da das Risiko eines Serotoninsyndroms, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).

MAO-Hemmer vom irreversiblen Typ sollen mindestens 14 Tage vor Beginn der Therapie mit Doxepin abgesetzt werden. Anderenfalls 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, Duloxetine, Fluoxetin, Paroxetin und andere selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)), 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 Tabelle auf Seite 3).

Wirkungsverstärkung:	
andere Antidepressiva, Neuroleptika, Barbiturate, Tranquillizer, 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 Entzugserscheinungen 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).

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 der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), 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).

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, vermehrte 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: Medikationsabhängige (cholestatische) 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 Nebenwirkung von trizyklischen Antidepressiva beschrieben worden und daher für Doxepin nicht auszuschließen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

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 Doxepin oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).
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, Agranulozytose, Thrombozytopenie,
- manischer Verstimmung,
- akut produktiven Symptomen bei der Behandlung depressiver Syndrome im Verlauf schizophrener Erkrankungen

ist die Therapie abubrechen.**Hinweise**

Die Patienten sollten angehalten werden, bei grippeähnlichen 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.

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: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung
Doxepin zeichnet sich durch eine erhebliche akute Toxizität aus. Kinder bzw. Kleinkinder sowie Langsam-Metabolisierer sind besonders gefährdet. Lebensbedrohende Symptome einer Intoxikation mit Doxepin betreffen das ZNS (Verwirrung, Erregungszustände bis zu Krampfanfällen, Bewusstseinsstörung 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).

Therapie einer 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 Antiar-

rhythmika, 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 Physostigminsacilcyat 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 H_1 -Rezeptoren und der H_2 -Rezeptoren. In verschiedenen Versuchsanordnungen wurde durch Doxepin die Magensaftsekretion und Ulkus-Entstehung unter Stress-Belastung gehemmt. Es scheint vor allem ein im ZNS lokalisierter Mechanismus beteiligt zu sein. H_1 -Antagonismus (Sedierung), H_2 -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 Entzugerscheinungen 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 Glucuronidierung (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 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. Langzeituntersuchun-

gen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential 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

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Cellulosepulver, Mikrokristalline Cellulose, Copovidon, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol 400, Macrogol 6000, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Chinolingelb-Aluminiumsalz (E 104), Titaniumdioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-/ Aluminium Blisterpackungen.

Doxepin AL 50

Originalpackung mit 20, 50 und 100 Filmtabletten.

Doxepin AL 100

Originalpackung mit 20, 50 und 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

43576.00.00
44173.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Doxepin AL 50

Datum der Erteilung der Zulassung:
02. Oktober 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
31. Juli 2003

Doxepin AL 100

Datum der Erteilung der Zulassung:
06. Januar 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
31. Juli 2003

10. Stand der Information

November 2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin