

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doxepin dura® 10 mg, Hartkapseln

Doxepin dura® 25 mg, Hartkapseln

Wirkstoff: Doxepin

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG***Doxepin dura* 10 mg:**

1 Hartkapsel enthält 11,31 mg Doxepinhydrochlorid, entsprechend 10 mg Doxepin.

***Doxepin dura* 25 mg:**

1 Hartkapsel enthält 28,26 mg Doxepinhydrochlorid, entsprechend 25 mg Doxepin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln

***Doxepin dura* 10 mg:**

Doxepin dura 10 mg sind hellblaue Hartkapseln.

***Doxepin dura* 25 mg:**

Doxepin dura 25 mg sind Hartkapseln mit cremefarbenem Oberteil und gelbem Unterteil.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

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).

Dosierungsrichtlinien:

- Bei depressiven Erkrankungen und Angstsyndromen:

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 pro Tag und nach 7 bis 8 Tagen auf 100 bis 150 mg Doxepin pro Tag gesteigert werden.

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

Ist eine schlafanstößende 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 o. g. 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.

- Bei leichten Entzugssyndromen:

Bei der Behandlung von Entzugerscheinungen ist in den ersten drei Tagen häufig die Gabe von 3-mal 50 mg Doxepin pro Tag notwendig. Danach kann eine langsame Dosisverringering 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 Kapitel 4.4), benötigen aufgrund des geringeren Körpergewichts ebenfalls deutlich niedrigere Dosen. Kinder unter 12 Jahre dürfen nicht mit *Doxepin dura* 10 mg /-25 mg behandelt werden.

Doxepin dura 10 mg zusätzlich:

Die vorliegende Darreichungsform ist vorrangig zur fein abgestuften Dosisan-

passung bei Ein- und Ausleitung der Therapie bei depressiven Syndromen und bei Angstsyndromen geeignet.

4.3 Gegenanzeigen

Doxepin dura 10 mg /-25 mg darf nicht eingenommen werden:

- bei Überempfindlichkeit gegenüber Doxepin; anderen Dibenzoxepinen, oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- bei akuten Vergiftungen mit Alkohol, Hypnotika, Analgetika und Psychopharmaka
- bei akuten Delirien
- bei unbehandeltem Engwinkelglaukom
- bei akutem Harnverhalt
- bei Prostatahyperplasie mit Restharnbildung
- bei paralytischem Ileus
- während der Stillzeit
- von Kindern unter 12 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Doxepin dura 10 mg /-25 mg 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 Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien).

Kinder und Jugendliche

Doxepin dura 10 mg /-25 mg 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

Doxepin dura® 10 mg/- 25 mg



bezüglich Wachstum, Reifung sowie zur kognitiven Entwicklung und Verhaltensentwicklung vor. (siehe auch Kapitel 4.8 „Nebenwirkungen“)

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 dura 10 mg/-25 mg** 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 bis 3 Wochen zu erwarten. Insbesondere suizidgefährdete Patienten sollten deshalb vor allem bei Behandlungsbeginn engmaschig überwacht werden.

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.

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 cerebrale Krampfschwelle erniedrigen, daher kann es bei erhöhter Anfallsbereitschaft (z. B. Entzugssyndrom nach abrupten Absetzen von Benzodiazepinen oder Barbituraten) vermehrt zu Krampfanfällen kommen.

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 Behandlungswoche 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 dura** 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-kotrollierten 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 klinischer Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und gewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

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) oder den hepatischen Abbau von Doxepin hemmen können (z.B. MAO-Hemmer) ist zu vermeiden.

MAO-Hemmer sollen mindestens 14 Tage vor Beginn der Therapie mit Doxepin abgesetzt werden. Andernfalls muss mit schweren Nebenwirkungen wie Erre-

gung, Delir, Koma, Hyperpyrexie, cerebralen 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.

Wirkungen und ggf. Nebenwirkungen folgender Arzneimittel können durch trizyklische Antidepressiva – zu denen auch Doxepin gehört – beeinflusst werden (siehe Tabelle).

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	
Reserpin, Clonidin	Abschwächung der antihypertensiven Wirkung; bei Clonidin u. U. Rebound-Hypertension

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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, jedoch wurde eine Beeinträchtigung der Fertilität beobachtet (s. Kap. 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

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

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

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.

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:

<i>Sehr häufig</i>	(≥ 1/10)
<i>Häufig</i>	(≥ 1/100 bis < 1/10)
<i>Gelegentlich</i>	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
<i>Selten</i>	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
<i>Sehr selten</i>	(< 1/10.000)
<i>Nicht bekannt</i>	(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, Tachykar-

die, Herzrhythmusstörungen, Tremor, Akkomodationsstörungen, Obstipation, Gewichtszunahme und meist passagere Anstiege der Leberenzymaktivitäten. Insbesondere bei älteren Patienten können diese Nebenwirkungen verstärkt auftreten (s. Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

Häufig (≥ 1% bis < 10%) kommt es zu Miktionsstörungen, innerer Unruhe, Durstgefühl, allergischen Hautreaktionen und Pruritus, Libidoverlust, Ejakulationsstörungen bzw. Impotenz. Bei älteren Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Verwirrheitszuständen und deliranten Syndromen.

Gelegentlich (≥ 0,1 % bis < 1%) kommt es zu Kollapszuständen, Harnverhalten, Galaktorrhöe, Erregungsleitungsstörungen. Eine bestehende Herzinsuffizienz kann verstärkt werden. Gelegentlich kommt es außerdem zum Auftreten von Ödemem, Parästhesien, Hitze- und Kälteempfindungen, Ohrensausen, vermehrtem Träumen.

Sehr selten (< 0,01%) wurde bei Männern Gynäkomastie, bei Frauen Regelblutungsanomalien und Vergrößerung der Mammae beobachtet, außerdem das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion, Haarausfall und Änderungen des Blutzuckerspiegels und medikamentenabhängige (cholestathe) Hepatitis.

Bei Patienten mit Abhängigkeitsanamnese ist Missbrauch beobachtet worden.

Anticholinerge Nebenwirkungen wie paralytischer Ileus, Glaukomanfall und Harnverhalten sowie neurologische Effekte (z. B. Polyneuropathien und Krampfanfälle) sind als Nebenwirkungen von trizyklischen Antidepressiva beschrieben worden und daher für Doxepin nicht auszuschließen.

Doxepin kann das QT-Interval im EKG verlängern; *sehr selten* sind Torsades de pointes aufgetreten.

Ebenfalls *sehr selten* können hämolytische Anämie, Leukozytopenie, Agranulozytose und Thrombozytopenie auftreten.

Darüber hinaus kann es zu Schlafstörungen kommen.

Bei Patienten mit einem hirnrnorganischen Psychosyndrom ist die mögliche Provokation eines pharmakogenen Delirs zu bedenken.

Fälle von suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten während der Therapie mit **Doxepin dura** oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Beim Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen, wie

- QT-Intervall-Verlängerung,
- Torsades de pointes,
- hämolytischer Anämie, Leukozytopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie,
- manischer Verstimmung,
- akut produktiven Symptomen bei der Behandlung depressiver Syndrome im Verlauf schizophrener Erkrankungen

ist die Therapie abzubrechen.

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.

Hinweise:

Die Patienten sollten angehalten werden, bei grippeähnlichen Symptomen oder eitriger Angina die mit Beschwerden wie hohes Fieber, Brustschüttelfrost, Halsschmerzen, Schluckbeschwerden, Entzündungen im Mund-, Nasen-, Rachen- sowie Genital- oder Analsbereich einhergehen, sofort den Arzt aufzusuchen und keine Selbstmedikation mit Antipyretika, Analgetika und/oder Antibiotika durchzuführen.

Treten die o. g. 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 sind besonders gefährdet. Lebensbedrohende Symptome einer Intoxikation mit Doxepin betreffen das ZNS (Verwirrung, Erregungszustände bis

Doxepin dura® 10 mg/- 25 mg



zu Krampfanfällen, Bewusstseinstörung bis zum Koma, Atemstillstand) und das Herz-Kreislauf-System (Hypotonie, Tachykardie, EKG-Veränderungen wie PQ-, QT-Intervallverlängerung, Torsades de pointes, AV-Block II. oder III. Grades).

Therapie 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 ggf. Antiarrhythmika, bei kardialen Komplikationen u. U. 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

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 (Magensmotilität) 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.

Metabolismus

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 ca. 27 %. Der Abbau erfolgt über eine Demethylierung, N-Oxidation, Hydroxylierung und Glukuronidierung (Desmethyldoxepin, Doxepin-N-oxid, Hydroxydoxepin, Hydroxydoxepin-Glucuronid).

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) nach i.v.-Gabe liegt die Eliminationshalbwertszeit von Doxepin bei 11 h. Die Plasmaclearance beträgt 0,93 l/h/kg.

Die relativ langen Halbwertszeiten von Doxepin und Desmethyldoxepin ermöglichen therapeutisch ausreichend hohe Plasmaspiegel bei 1mal 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 tumorzeugendes 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 Hilfsstoffe

Doxepin dura 10 mg:

Mikrokristalline Cellulose; Siliciumdioxid-Hydrat; vorverkleisterte Stärke; Natriumdodecylsulfat; Magnesiumstearat (ph. Eur.); Gelatine; Indigocarmin (E 132), Titandioxid (E 171).

Doxepin dura 25 mg:

Mikrokristalline Cellulose; Siliciumdioxid-Hydrat; vorverkleisterte Stärke; Natriumdodecylsulfat; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Gelatine; Chinolingelb (E 104), Erythrosin (E127), Titandioxid (E171), Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

**6,3 Dauer der Haltbarkeit**

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.

Diese Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6,4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Hartkapseln sind in Aluminium-PVC/PVDC-Blistern verpackt

Originalpackungen mit
20 Hartkapseln
50 Hartkapseln
100 Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Mylan dura GmbH
Postfach 10 06 35
64206 Darmstadt

Telefon: (06151) 95 12-0
Telefax: (06151) 95 12-471

Email: info@mylan-dura.de
www.mylan-dura.de

24-St.-Telefondienst für Notfälle:
06131-19240 (Giftnotrufzentrale Mainz)

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Doxepin dura 10 mg
6307715.00.00

Doxepin dura 25 mg
6307715.01.00

9. DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Doxepin dura 10 mg
29.03.2004

Doxepin dura 25 mg
29.03.2004

10. STAND DER INFORMATION

April 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zusätzliche Angaben der Firma Mylan dura GmbH zur Bioverfügbarkeit von *Doxepin dura*® 25 mg

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz

Doxepin dura 25 mg:

Eine im Jahr 1986 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung (single-dose, cross-over-Design) an 31 männlichen Probanden ergab nach einmaliger Verabreichung von 3 Hartkapseln *Doxepin dura* 25 mg (entsprechend 75 mg Doxepin) im Vergleich zum Referenzpräparat:

	<i>Doxepin dura</i> 25 mg	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration c_{\max} [ng/ml]:	19,06 ± 13,47	17,57 ± 10,50
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration t_{\max} [h]	2,8 ± 1,2	2,3 ± 0,5
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve AUC [ng*h/ml]	213,26 ± 138,39	212,95 ± 157,65

Angaben der Werte als Mittelwert und Streubreite.

Abbildung 1: Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

Konzentration [mg/l]

