



## 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:

Enthält Methyl(4-hydroxybenzoat), Propyl(4-hydroxybenzoat) und Pfefferminzöl. 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 und funktionelle Organbeschwerden

### 4.2 Dosierung,

#### Art und Dauer 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.

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.

#### Dosierungsrichtlinien:

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 und Jugendliche über 12 Jahre, die Doxepin nur unter bestimmten Bedingungen erhalten sollten (siehe Kapitel 4.4), benötigen aufgrund des geringeren Körpergewichts ebenfalls deutlich niedrigere Dosen. Kinder unter 12 Jahre: Siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“.

## 4.3 Gegenanzeigen

Aponal® Tropfen dürfen nicht angewandt werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Doxepin, verwandten Stoffen (Dibenzoxepine), Methyl(4-hydroxybenzoat), Propyl(4-hydroxybenzoat), Pfefferminzöl oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- akuten Alkohol-, Schlafmittel-, Schmerzmittel- oder Psychopharmakavergiftungen
- akuten Delirien
- unbehandeltem Engwinkelglaukom
- akutem Harnverhalten
- Prostatahypertrophie *mit* Restharnbildung
- paralytischem Ileus
- während der Stillzeit
- von Kindern unter 12 Jahren

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aponal® Tropfen darf 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 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.

#### 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 hinsicht-

lich 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.

**Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren**  
Aponal® Tropfen sollten nicht zur Behandlung von Kindern 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“).

Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 12 Jahren liegt kein ausreichendes wissenschaftliches Erkenntnismaterial vor, daher soll das Präparat für diese Altersgruppe nicht verordnet werden.

Vor der Behandlung ist das Blutbild (einschließlich des Differenzialblutbildes und der Thrombozytenzahl) zu kontrollieren. Bei pathologischen Blutwerten darf eine Behandlung mit Doxepin nur unter engmaschigen Kontrollen des Blutbildes durchgeführt werden.

Eine bestehende Hypokaliämie ist vor Behandlungsbeginn auszugleichen.

Da trizyklische Antidepressiva – zu denen Doxepin gehört – in seltenen Fällen auch zu einer Veränderung des Blutbildes führen können, sollten auch unter einer Dauertherapie mit Doxepin regelmäßig Blutbildkontrollen durchgeführt werden.

Dem jeweiligen Risiko entsprechend (Auftrittswahrscheinlichkeit der Nebenwirkung und Risikolage des Patienten), sind in regelmäßigen Abständen Kontrollen von Blutdruck, EKG, Leberfunktion und gegebenenfalls EEG vorzunehmen.

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.

**In folgenden Fällen ist die Therapie mit Doxepin abzubrechen:**

Hämolytische Anämie, Leukozytopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, mani-

sche Verstimmung, akut produktiver Symptome bei der Behandlung depressiver Syndrome im Verlauf schizophrener Erkrankungen, Torsades de pointes.

Der Patient sollte angehalten werden, bei Grippe-ähnlichen Symptomen oder eitriger Angina, die mit Beschwerden wie hohem 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.

Ein plötzliches Absetzen einer längerfristigen hoch dosierten Therapie mit Doxepin sollte vermieden werden, da hier mit Absetzsymptomen wie Unruhe, Schweißausbrüchen, Nausea, Erbrechen und Schlafstörungen zu rechnen ist.

MAO-Hemmer vom irreversiblen Hemmtyp sollten mindestens 14 Tage vor Beginn der Behandlung mit Aponal® abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

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

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

Während einer Behandlung mit Doxepin sollte kein Alkohol eingenommen werden (siehe auch 4.5)

Schwangere bzw. Stillende: Siehe Abschnitt 4.6.

Enthält 0,4 Vol.-% Alkohol.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine gleichzeitige Verabreichung von Antiarrhythmika, besonders vom Typ IA (z.B. Chinidin) und Typ III (z.B. Amiodaron), sollte wegen der Möglichkeit der Verstärkung der Herzrhythmusstörungen vermieden werden.

MAO-Hemmer vom irreversiblen Hemmtyp 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.

Wirkungen und gegebenenfalls Nebenwirkungen folgender Arzneimittel können durch trizyklische Antidepressiva – zu denen auch Doxepin gehört – beeinflusst werden.

#### Wirkungsverstärkung:

- andere Antidepressiva, Neuroleptika, Barbiturate, Analgetika, Narkotika, sedierende Antihistaminika, Antiepileptika, Alkohol: Wechselseitige Verstärkung der zentral dämpfenden 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
- Clonidin: Abschwächung der antihypertensiven Wirkung (Gefahr der 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 (siehe Kapitel 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 Berücksich-

tigung der individuellen Reaktionsbereitschaft und der jeweiligen Dosierung.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 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:

##### **Endokrine Erkrankungen:**

Häufig kommt es zu Libidoverlust, Ejakulationsstörungen, beziehungsweise Impotenz. Gelegentlich: Galaktorrhoe, Sehr selten: bei Männern Gynäkomastie, bei Frauen Regelblutungsanomalien und eine Vergrößerung der Mammae, außerdem das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion.

##### **Nervensystem:**

Gelegentlich kommt es außerdem zum Auftreten von Parästhesien, Hitze- und Kälteempfindungen, Ohrensausen, vermehrtem Träumen.

Nicht bekannt: Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Schlafstörungen, Tremor, zerebrale Krampfanfälle. Polyneuropathien sind als Nebenwirkungen von trizyklischen Antidepressiva beschrieben worden und daher für Doxepin nicht auszuschließen.

##### **Herzkrankungen:**

Gelegentlich kommt es zu Kollapszuständen, Erregungsleitungsstörungen. Sehr Selten: Torsades de pointes Nicht bekannt: Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, QT-Intervallverlängerungen. Eine bestehende Herzinsuffizienz kann verstärkt werden.

##### **Gefäßkrankungen:**

Nicht bekannt: Hypotonie, orthostatische Dysregulation

##### **Erkrankungen der Atemwege:**

Nicht bekannt: Verstopfte oder trockene Nase.

##### **Leber- und Gallenerkrankungen:**

Nicht bekannt: Passagerer Anstieg der Leberenzymaktivitäten. In Einzelfällen kommt es zur medikamentenabhängigen (cholestatische) Hepatitis.

##### **Nieren- und Harnwegserkrankungen:**

Häufig: Miktionsstörungen  
Gelegentlich: Harnverhalten

##### **Augenerkrankungen:**

Nicht bekannt: Glaukomanfall, Photophobie. Akkommodationsstörungen können auftreten.

##### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:**

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

##### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:**

Häufig: Allergischer 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 tricyclischen 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 kommt es zum Auftreten von Ödemen.

Sehr selten: Hämolytische Anämie, Leukozytopenie, Agranulozytose und Thrombozytopenie.

##### **Psychiatrische Erkrankungen:**

Gelegentlich kommt es zu innerer Unruhe. Nicht bekannt: Suizidale Gedanken, suizidales Verhalten.

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

Bei Patienten mit Abhängigkeitsanamnese ist Missbrauch beobachtet worden.

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“).

##### **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:**

Gelegentlich kommt es zu Durstgefühl.

##### **Untersuchungen:**

Nicht bekannt: Gewichtszunahme und Änderungen des Blutzuckerspiegels.

Siehe auch Abschnitt 4.4. „Besondere Warnhinweise...“.

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

#### 4.9 Überdosierung

##### **Symptome einer Überdosierung:**

Doxepin zeichnet sich durch eine erhebliche akute Toxizität aus. Kinder beziehungsweise Kleinkinder 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, Sinustachykardie, EKG-Veränderungen wie PQ-, QT-Intervallverlängerungen, Torsades 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:**

Trizyklische Antidepressiva

ATC-Code: N06A A12

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<sub>1</sub>-Rezeptoren und der H<sub>2</sub>-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. H<sub>1</sub>-Antagonismus (Sedierung), H<sub>2</sub>-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.

# Aponal® Tropfen

## 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 bei 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). 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 (3 × 30 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  
Bahnhofstr. 1a  
17498 Mesekenhagen  
Telefon (038351) 5369-0  
Telefax (038351) 5369-25

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

219113.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

14.01.1994/29.06.2006

## 10. STAND DER INFORMATION

Januar 2011

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin