



Doneurin® HEXAL

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Doneurin® 10 mg Hartkapseln
 Doneurin® 25 mg Hartkapseln
 Doneurin® 50 mg Hartkapseln
 Doneurin® 75 mg Hartkapseln
 Doneurin® 100 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Doneurin 10 mg Hartkapseln
 1 Hartkapsel enthält 10 mg Doxepin als Doxepinhydrochlorid.

Doneurin 25 mg Hartkapseln
 1 Hartkapsel enthält 25 mg Doxepin als Doxepinhydrochlorid.

Doneurin 50 mg Hartkapseln
 1 Hartkapsel enthält 50 mg Doxepin als Doxepinhydrochlorid.

Doneurin 75 mg Hartkapseln
 1 Hartkapsel enthält 75 mg Doxepin als Doxepinhydrochlorid.

Doneurin 100 mg Hartkapseln
 1 Hartkapsel enthält 100 mg Doxepin als Doxepinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Aussehen

Doneurin 10 mg Hartkapseln
 Blaue Hartkapsel, gefüllt mit weißem Pulver.

Doneurin 25 mg Hartkapseln
 Hartkapsel mit cremefarbenem Oberteil und gelbem Unterteil, gefüllt mit weißem Pulver.

Doneurin 50 mg Hartkapseln
 Hartkapsel mit lila Oberteil und braunrotem Unterteil, gefüllt mit weißem Pulver

Doneurin 75 mg Hartkapseln
 Hartkapsel mit hellbraunem Oberteil und gelbem Unterteil, gefüllt mit weißem Pulver.

Doneurin 100 mg Hartkapseln
 Hellbraune Hartkapsel, gefüllt mit weißem Pulver.

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 und Art der Anwendung

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

Die 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).

Dosierung

Depressive Erkrankungen und Angstsyndrome

Es wird empfohlen, die Therapie mit 50 mg Doxepin am Abend zu beginnen. Wenn erforderlich, kann die Dosis nach 3-4 Tagen auf 75 mg Doxepin und nach 7-8 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 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 geeignetem Wirkstoffgehalt umzustellen.

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

Leichte Entzugssyndrome

Bei der Behandlung von leichten Entzugssyndromen 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

Jugendliche über 12 Jahre, 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 Jahren dürfen nicht mit Doxepin behandelt werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen kann eine Dosisreduktion angezeigt sein.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Dibenzoxepine, Azorubin (zusätzlich für Doneurin 50 mg Hartkapseln) 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 (siehe Abschnitt 4.6)
- Kinder unter 12 Jahren dürfen nicht mit Doxepin behandelt werden

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Doxepin darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei

- Prostatahyperplasie ohne Restharnbildung
- Leberschäden
- Störungen des blutbildenden Systems
- hirnorganischem Psychosyndrom
- erhöhter Krampfbereitschaft
- Hypokaliämie
- Bradykardie
- angeborenem langem QT-Syndrom oder anderen klinisch signifikanten kardialen Störungen (insbesondere frischer Herzinfarkt, manifeste Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien)

Kinder und Jugendliche

Doxepin sollte nicht zur Behandlung von Depressionen bei Jugendlichen zwischen 12 und 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 Auf-



Doneurin® HEXAL

treten 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).

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 nur unter engmaschigen Kontrollen durchgeführt werden.

Eine bestehende Hypokaliämie ist vor Behandlungsbeginn auszugleichen.

Bei Patienten, bei denen eine Senkung des Blutdrucks 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.

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 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.

Verstärkte Symptome einer Psychose oder Anzeichen einer manischen Phase können eine Dosisreduktion notwendig machen.

Bei Verabreichung von Doxepin als tägliche Einzeldosis ist bei älteren Patienten und bei Patienten mit gleichzeitiger anderer medikamentöser Therapie besonders auf sorgfältige Einstellung und Anpassung der Dosierung zu achten (siehe unter „Ältere Patienten“ in Abschnitt 4.2 und Tabelle in Abschnitt 4.5).

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 Anfallsbereitschaft (z. B. Entzugssyndrom nach abruptem Absetzen von Benzodiazepinen oder Barbituraten) vermehrt zu Krampfanfällen kommen.

Bei intermittierendem Nebelsehen und Augenschmerzen ist eine augenärztliche Kontrolle zum Ausschluss eines Glaukoms (siehe Abschnitt 4.8.) erforderlich.

Der gleichzeitige Genuss von Alkohol ist zu vermeiden (siehe Tabelle in Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall verlän-

gern (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.

Die gleichzeitige Anwendung von MAO-Hemmern ist zu vermeiden. MAO-Hemmer sollen mindestens 14 Tage vor Beginn der Therapie mit Doxepin abgesetzt werden. Andernfalls kann ein Serotonin-Syndrom (Symptome: Anstieg der Körpertemperatur, Verwirrtheit, Rigor, Reizbarkeit, Tachykardie, Blutdruckanstieg, Tremor) mit eventuell tödlichem Ausgang ausgelöst 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 nachfolgende 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 (Gefahr der 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 Trimenons einer Schwangerschaft Doxepin-exponierten Neugeborenen deuten darauf hin, dass die Missbildungsrate möglicherweise erhöht ist. Daher darf Doxepin nur bei zwingender Notwendigkeit und nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Nach Verabreichung von Antidepressiva in höheren Dosen oder über einen längeren Zeitraum vor der Geburt kann es bei Neugeborenen zu Entzugerscheinungen kommen.

Stillzeit

Doxepin darf während der Stillzeit nicht eingenommen werden, da der Wirkstoff und dessen Metaboliten 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 gefährvolle 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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abfallendem Schweregrad angegeben.

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, Akkommodationsstörungen, Obstipation, Gewichtszunahme und meist passagere Anstiege der Leberenzymaktivitäten. Insbesondere bei älteren Patienten können diese Nebenwirkungen verstärkt auftreten (siehe Abschnitt 4.2).

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) kommt es zu Miktionsstörungen, innerer Unruhe, Durstgefühl, allergischen Hautreaktionen und Pruritus, Libidoverlust, Ejakulations-

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

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) kommt es zu Kollapszuständen, Harnverhalten, Galaktorrhö, Erregungsleitungsstörungen. Eine bestehende Herzinsuffizienz kann verstärkt werden.

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

Sehr selten ($\leq 1/10.000$) wurde bei Männern Gynäkomastie, bei Frauen Regelblutungsanomalien und Vergrößerung der Mammæ beobachtet, außerdem das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion, Haarausfall und Änderungen des Blutzuckerspiegels und medikamentenabhängige (cholestatische) Hepatitis.

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

Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten während der Therapie mit Doxepin oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4). Halluzinationen, Desorientierung, Sehstörungen, Hyperprolaktinämie.

Bei Patienten mit Abhängigkeitsanamnese ist Missbrauch beobachtet worden.

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

Außerdem wurden berichtet

Extrapyramidale Erscheinungen, tardive Dyskinesie, Hypertonie, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Verdauungsstörungen, Stomatitis aphthosa, Geschmacksstörungen, Eosinophilie, Purpura, Photosensibilisierung, Exazerbation von Asthma, Hyperpyrexie (insbesondere bei gleichzeitiger Verabreichung von Chlorpromazin), Absetzerscheinungen insbesondere bei raschem Absetzen nach länger dauernder Anwendung (z. B. Übelkeit, Kopfschmerzen, Unwohlsein; siehe Abschnitt 4.4).

Doxepin kann das QT-Intervall im EKG verlängern; sehr selten ($\leq 1/10.000$) sind Torsades de Pointes aufgetreten.

Sehr selten ($\leq 1/10.000$) können hämolytische Anämie, Leukozytopenie, Agranulozytose und Thrombozytopenie auftreten. In diesen Fällen sollte die Therapie mit Doxepin

abgebrochen werden. Dies gilt auch bei Nebenwirkungen wie Schwindel, Unruhe, Schlafstörungen, Herzrhythmus- und Erregungsleitungsstörungen (Chinidin-ähnliche Wirkung, QT-Intervallverlängerung, Torsades de Pointes), Hautausschlag, Juckreiz, Photophobie und die o. g. anticholinergen Nebenwirkungen.

Beim Auftreten einer manischen Verstimmung ist Doxepin sofort abzusetzen. Das gleiche gilt für das Auftreten akuter produktiver Symptome bei der Behandlung depressiver Syndrome im Verlauf schizophrener Erkrankungen.

Bei Patienten mit einem hirnorganischen Psychosyndrom ist die mögliche Provokation eines pharmakogenen Delirs zu bedenken. In epidemiologischen Studien, die hauptsächlich mit Patienten durchgeführt wurden, die 50 Jahre oder älter waren, wurde bei denen, die mit Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRIs) oder Trizyklischen Antidepressiva (TCAs) 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 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 o. g. Symptome während der Behandlung auf, ist eine Untersuchung des Blutbildes vorzunehmen, da eine Agranulozytose ausgeschlossen werden muss.

Zusätzlich für Doneurin 50 mg Hartkapseln: Azorubin kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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.



Doneurin® HEXAL

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 zu Krampfanfällen, Bewusstseinsstrübung 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

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva, Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer

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 Versuchsarrangements 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 Magensaftsekretion) 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 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 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 h). 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

Kapselinhalt

- Vorverkleisterte Stärke (Mais)
- Mikrokristalline Cellulose
- Siliciumdioxid-Hydrat
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- Natriumdodecylsulfat



Kapselhülle

- Gelatine
- Wasser
- Titandioxid (E 171)

Zusätzlich Doneurin 10 mg
Indigocarmin (E 132)

Zusätzlich Doneurin 25 mg
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172), Chinolin-
gelb (E 104), Erythrosin (E 127)

Zusätzlich Doneurin 50 mg
Indigocarmin (E 132), Erythrosin (E 127),
Azorubin (E 122)

Zusätzlich Doneurin 75/- 100 mg
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172), Eisen(III)-
oxid (E 172), Eisen(II, III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium Blisterpackungen

Packungsgrößen 20, 50 und 100 Hartkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle
Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Ab-
fallmaterial ist entsprechend den nation-
alen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Doneurin 10 mg Hartkapseln: 36692.02.00
Doneurin 25 mg Hartkapseln: 36692.00.00
Doneurin 50 mg Hartkapseln: 36692.03.00
Doneurin 75 mg Hartkapseln: 36692.04.00
Doneurin 100 mg Hartkapseln: 36692.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
Doneurin 10/- 50 mg Hartkapseln
04.12.1997

Doneurin 25/- 100 mg Hartkapseln
27.11.1997

Doneurin 75 mg Hartkapseln
05.12.1997

Datum der letzten Verlängerung der Zu-
lassungen:

Doneurin 10/- 25/- 50/- 75/- 100 mg
Hartkapseln
30.10.2002

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig