

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aponal® Ampullen, 25 mg, Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff:

1 Ampulle mit 2 ml Injektionslösung enthält 28,26 mg Doxepinhydrochlorid entsprechend 25 mg Doxepin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Aponal Ampullen enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Initialtherapie schwerer Verläufe der nachfolgend genannten Erkrankungen, wenn eine sofortige Sedierung erwünscht ist bzw. wenn eine orale Behandlung mit Doxepin nicht möglich ist oder der Patient auf diese nicht anspricht:

- Depressive Erkrankungen
- Angstsyndrome
- Leichte Entzugssyndrome bei Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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.

Dosierung:

Als Einmalgabe können 25 mg Doxepin intramuskulär oder im Ausnahmefall unter Beachtung der nachstehenden Anweisungen intravenös appliziert werden; in der Regel wird Doxepin jedoch im Rahmen der parenteralen Gabe per infusionem gegeben, wobei 50 mg Doxepin in 250 bis 500 ml Infusionslösung über 2 bis 3 Stunden verabreicht werden. Als Trägerlösungen dürfen nur die nachstehend genannten Infusionslösungen eingesetzt werden, da die Kompatibilität mit anderen Lösungen nicht gewährleistet ist.

Die parenterale Tagesdosis liegt in der Regel zwischen 100 und 150 mg Doxepin. Subkutane, paravenöse oder intraarterielle Injektionen sind wegen der Gefahr erheblicher Gewebeschäden unbedingt zu vermeiden.

Nach parenteraler Gabe einer Injektionslösung sollten die Patienten ca. 30 bis 60 Minuten liegen, um Kreislaufregulationsstörungen zu vermeiden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist das Risiko von Nebenwirkungen erhöht. Da diese Patienten außerdem oft deutlich niedrigere Dosen benötigen und häufig schon bei der Hälfte

der üblichen Tagesdosen einen zufriedenstellenden Behandlungseffekt zeigen, ist die Dosierung sorgfältig anzupassen.

Kinder und Jugendliche

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

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

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

Art der Anwendung

Die Injektionslösung ist zur intramuskulären und intravenösen Injektion und zur intravenösen Infusion geeignet.

Bei der intramuskulären Verabreichung kann die Injektionslösung unverdünnt injiziert werden.

Bei der intravenösen Injektion muss der Inhalt jeder einzelnen Ampulle mit mindestens 10 ml Lösung verdünnt werden, und die Injektion sollte möglichst langsam erfolgen.

Bei der intravenösen Infusion werden 1 bis 3 Ampullen (25 bis 75 mg Doxepin) in 250 bis 500 ml Infusionslösung gegeben, als Tropfgeschwindigkeit werden 60 Tropfen/Minute empfohlen.

Für die Verdünnung zur intravenösen Injektion und Infusion eignen sich die folgenden Infusionslösungen:

Isotonische Natriumchloridlösung oder Glucose-Lösung 5 % sowie Glucose-Lösung 10 %.

Es sind nur klare Lösungen zu verwenden.

Nach Rückbildung der Symptomatik sollte die Behandlung oral mit einer ggf. reduzierten Dosis weiter geführt werden.

Die mittlere Dauer einer Behandlungsperiode bis zum Verschwinden der depressiven Symptomatik beträgt im Allgemeinen mindestens 4 bis 6 Wochen.

4.3 Gegenanzeigen

Aponal® Ampullen dürfen nicht angewandt werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen Doxepin, anderen Dibenzoxepinen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- 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

Aponal® Ampullen dürfen 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)

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Aponal® Ampullen sollten nicht zur Behandlung von Kindern über 12 Jahren und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. In Studien zur Behandlung von Depressionen in dieser Altersgruppe zeigten trizyklische Antidepressiva keinen therapeutischen Nutzen. Studien mit anderen Antidepressiva (SSRI, SNRI) haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von suizidalem Verhalten, Selbstschädigung und feindseligem Verhalten im Zusammenhang mit der Anwendung dieser Wirkstoffe gezeigt. Diese Risiken können für Doxepin nicht ausgeschlossen werden. Außerdem ist Doxepin in allen Altersgruppen mit einem Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen verbunden. Darüber hinaus liegen keine Daten zur Sicherheit bei Langzeitanwendung bei Kindern und Jugendlichen bezüglich Wachstum, Reifung sowie zur kognitiven Entwicklung und Verhaltensentwicklung vor (siehe auch unter Abschnitt 4.2 „Kinder“ und Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

Patienten mit bekannt langsamem oder intermediärem CYP2D6-Metabolismus

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

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

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

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

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

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

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

Vor Beginn und während der Behandlung sind in regelmäßigen Abständen Kontrollen von Blutdruck, EKG, Blutbild, Leberfunktion und gegebenenfalls des EEG vorzunehmen. Bei von der Norm abweichenden Werten darf eine Behandlung mit Aponal® Ampullen nur unter engmaschigen Kontrollen durchgeführt werden.

Eine bestehende Hypokaliämie ist vor Behandlungsbeginn auszugleichen.

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

Ein plötzliches Beenden einer längerfristigen hochdosierten Behandlung mit Doxepin sollte vermieden werden, da hier mit

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

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 abruptem Absetzen von Benzodiazepinen oder Barbituraten) vermehrt zu Krampfanfällen kommen.

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) oder Inhibitoren bzw. Substrate von CYP2D6 darstellen, ist zu vermeiden.

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

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

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

Wechselwirkung mit Doxepin wurde nicht systematisch evaluiert.

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

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

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

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 Entzugerscheinungen kommen.

Stillzeit

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

Fertilität

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



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

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol. Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, die Bedienung von Maschinen oder sonstige 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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/100)
- 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:

Mundtrockenheit, verstopfte oder trockene Nase, Müdigkeit, Benommenheit, Schwitzen, Schwindel, Hypotonie, orthostatische Dysregulation, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Tremor, Akkomodationsstörungen, Obstipation, Gewichtszunahme und meist passagere Anstiege der Leberenzymaktivitäten. Insbesondere bei älteren Patienten können diese Nebenwirkungen verstärkt auftreten (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung).

Endokrine Erkrankungen

- Häufig: Libidoverlust, Ejakulationsstörungen beziehungsweise Impotenz
- Gelegentlich: Galaktorrhoe
- Sehr selten: Bei Männern Gynäkomastie, bei Frauen Regelblutungsanomalien und eine Vergrößerung der Mammæ, Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
- Nicht bekannt: Hyperprolaktinämie

Nervensystem

- Gelegentlich: Parästhesien, Hitze- und Kälteempfindungen, Ohrensausen, vermehrtes Träumen
- Nicht bekannt: Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Tremor, Schlafstörungen, Schluckbeschwerden. Neurologische Effekte (z. B. Polyneuropathien und Krampfanfälle) sind als Nebenwirkungen

von trizyklischen Antidepressiva beschrieben worden und daher für Doxepin nicht auszuschließen.

Herzerkrankungen

- Gelegentlich: Kollapszustände, Erregungsleitungsstörungen, Verstärkung einer bestehenden Herzinsuffizienz
- Sehr selten: Torsade de pointes
- Nicht bekannt: Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Verlängerung des QT-Intervalls im EKG

Gefäßerkrankungen

- Nicht bekannt: Hypotonie, orthostatische Dysregulation

Erkrankungen der Atemwege

- Nicht bekannt: Verstopfte oder trockene Nase

Leber- und Gallenerkrankungen

- Sehr selten: Medikamentenabhängige (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 Nebenwirkungen von trizyklischen Antidepressiva beschrieben worden und daher für Doxepin nicht auszuschließen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

- Häufig: Allergische Hautreaktionen und Pruritus
- Sehr selten: Haarausfall
- Nicht bekannt: Schwitzen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

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

Blut- und Lymphsystem

- Gelegentlich: Ödeme
- Sehr selten: Hämolytische Anämie, Leukozytopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie

Psychiatrische Erkrankungen

- Häufig: Innere Unruhe. Bei älteren Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für das Auf-

treten von Verwirrheitszuständen und deliranten Syndromen.

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

- Nicht bekannt: Suizidale Gedanken, suizidales Verhalten*.

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

Bei Patienten mit einem hirnorganischen 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 abzubrechen.

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 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 sowie Langsam-Metabolisierer sind besonders gefährdet. Lebensbedrohende Symptome einer Intoxikation mit Doxepin betreffen das ZNS (Verwirrung, Erregungszustände bis zu Krampfanfällen, Bewusstseinsstrübung bis zum Koma, Atemstillstand) und das Herz-Kreislauf-System (Hypotonie, Tachykardie, EKG-Veränderungen wie PQ-, QT-Intervallverlängerung, Torsade de pointes, AV-Block II. oder III. Grades).

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

So rasch wie möglich ist eine intensivmedizinische Behandlung einzuleiten. Die weitere Therapie erfolgt symptomatisch. Zum Einsatz kommen Volumensubstitution, Antikonvulsiva und gegebenenfalls Antiarrhythmika, bei kardialen Komplikationen unter Umständen Natriumhydrogencarbonat bzw. -lactat.

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Trizyklisches Antidepressivum

ATC-Code:
N06AA12

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

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

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

Doxepin zeigt sowohl zentral als auch peripher eine schwach anticholinerge und spasmolytische Wirkung. So wie andere trizyklische

Antidepressiva hemmt es in hohen Dosen die Erregungsleitung im Herzen und senkt den Gefäßwiderstand geringgradig.

Folgende Wirkungen von Doxepin wurden außerdem tierexperimentell nachgewiesen: Die Verstärkung der Wirkung von Analgetika, die Verhinderung einer Entwicklung von Toleranz gegenüber Opiaten und die Unterdrückung von Entzugserscheinungen bei Morphinabhängigkeit.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

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

Biotransformation

Der Abbau erfolgt über eine Demethylierung, N-Oxidation, Hydroxylierung und Glukuronidierung (Desmethylodoxepin, 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 Konzentrationen von Doxepin mit dem noch aktiven Metaboliten Desmethylodoxepin (DMD) zusammen bestimmen die Wirkung.

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 i.v. Gabe ca. 11 h. Die Plasmaclearance beträgt 0,93 l/h/kg. Die relativ langen Halbwertszeiten von Doxepin und Desmethylodoxepin 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 Desmethylodoxepin 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 Fett-einlagerungen in den Leberzellen auf.

Doxepin wurde nur unzureichend bezüglich mutagener Wirkungen geprüft. Bisherige Tests verliefen negativ. Langzeituntersuchungen 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

Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Als Trägerlösungen dürfen nur die in Abschnitt 4.2 genannten Infusionslösungen eingesetzt werden, da die Kompatibilität mit anderen Lösungen nicht gewährleistet ist.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 Ampullen mit je 2 ml klarer und farbloser Injektionslösung

Klinikpackung mit 50 (10 × 5) Ampullen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Telefon (03834) 8539-0
Telefax (03834) 8539-119

8. ZULASSUNGSNUMMER

17981.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. Juni 1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
28. Juni 2006



10. STAND DER INFORMATION

08/2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt