

**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL****Doxepin-ratiopharm® 10 mg  
Filmtabletten****Doxepin-ratiopharm® 25 mg  
Filmtabletten****Doxepin-ratiopharm® 50 mg  
Filmtabletten****Doxepin-ratiopharm® 100 mg  
Filmtabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE  
ZUSAMMENSETZUNG****Doxepin-ratiopharm® 10 mg  
Filmtabletten**

Jede Filmtablette enthält 10 mg Doxepin (als Hydrochlorid).

**Doxepin-ratiopharm® 25 mg  
Filmtabletten**

Jede Filmtablette enthält 25 mg Doxepin (als Hydrochlorid).

**Doxepin-ratiopharm® 50 mg  
Filmtabletten**

Jede Filmtablette enthält 50 mg Doxepin (als Hydrochlorid).

**Doxepin-ratiopharm® 100 mg  
Filmtabletten**

Jede Filmtablette enthält 100 mg Doxepin (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

**Doxepin-ratiopharm® 10/50/100 mg  
Filmtabletten**

Weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit Bruchkerbe auf einer Seite.

**Doxepin-ratiopharm® 25 mg  
Filmtabletten**

Weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einseitiger Kreuzbruchkerbe.

**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 Filmtabletten 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 eine schrittweise Steigerung der Dosis 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 3–4 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 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 4–6 Wochen. Anschließend sollte die Behandlung noch weitere 4–6 Monate fortgeführt werden, um einen Rückfall zu verhindern.

- Bei leichten Entzugssyndromen

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

- Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist das Risiko von Nebenwirkungen erhöht. Da diese Patienten außerdem oft deutlich niedrigere Dosen benötigen und häufig schon bei der Hälfte der üblichen Tagesdosen einen zufriedenstellenden Behandlungseffekt zeigen, ist die Dosierung sorgfältig anzupassen.

- Kinder und Jugendliche

Kinder über 12 Jahre und Jugendliche, die nur im Ausnahmefall mit Doxepin behandelt werden sollten (siehe Abschnitt 4.4), benötigen aufgrund des geringeren Körpergewichts ebenfalls deutlich niedrigere Dosen. Kinder unter 12 Jahre dürfen nicht mit Doxepin behandelt werden.**4.3 Gegenanzeigen****Doxepin-ratiopharm®** darf nicht eingenommen werden

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

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,

ten, 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 Doxepin 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 Absetzerscheinungen wie Unruhe, Schweißausbrüchen, Übelkeit, Erbrechen und Schlafstörungen gerechnet werden muss.

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

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Doxepin-ratiopharm®** nicht einnehmen.

#### 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 Erregung, Delir,

Wirkungsverstärkung	
andere Antidepressiva, Neuroleptika, Barbiturate, Tranquilizer, 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

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

#### 4.6 Fertilität, 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 tiereperimentellen Studien zeigte Doxepin keine teratogenen Effekte, jedoch wurde eine Beeinträchtigung der Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Daher darf Doxepin nur bei zwingender Notwendigkeit und nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewandt werden. Nach Verabreichung von Antidepressiva in höheren Dosen oder über einen längeren Zeitraum vor der Geburt kann es bei Neugeborenen zu Entzugserscheinungen kommen.

Doxepin darf während der Stillzeit nicht eingenommen werden, 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 Reaktions-

vermögen 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

<b>Sehr häufig</b>	≥ 1/10
<b>Häufig</b>	≥ 1/100 bis < 1/10
<b>Gelegentlich</b>	≥ 1/1.000 bis < 1/100
<b>Selten</b>	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
<b>Sehr selten</b>	< 1/10.000
<b>Nicht bekannt</b>	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, Schwinden, 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).

Häufig 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 kommt es zu Kollapszuständen, Harnverhalten, Galaktorrhoe, Erregungsleitungsstörungen. Eine bestehende

Herzinsuffizienz kann verstärkt werden. Gelegentlich kommt es außerdem zum Auftreten von Ödemen, Parästhesien, Hitze- und Kälteempfindungen, Ohrensausen, vermehrtem Träumen.

Sehr selten 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 (cholestathe) Hepatitis.

Bei Patienten mit Abhängigkeitsanamnese ist Missbrauch beobachtet worden.

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

Doxepin kann das QT-Intervall im EKG verlängern; sehr selten sind Torsade de pointes aufgetreten.

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

Fälle von suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten während der Therapie mit Doxepin oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

Darüber hinaus kann es zu Schlafstörungen kommen.

Bei Patienten mit einem hirnanorganischen 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 (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.

Beim Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen, wie

- QT-Intervall-Verlängerung
  - Torsade de pointes
  - hämolytischer Anämie, Leukozytopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie
  - manischer Verstimmung
  - akut produktiven Symptomen bei der Behandlung depressiver Syndrome im Verlauf schizophrener Erkrankungen
- ist die Therapie abubrechen.

Hinweise:

Die Patienten sollten angehalten werden, bei grippeähnlichen Symptomen oder eitriger Angina, die mit Beschwerden wie hohem Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen, Schluckbeschwerden, Entzündungen im Mund-, Nasen-, Rachen- sowie Genital- oder Analbereich einhergehen, sofort den Arzt aufzusuchen und keine Selbstmedika-

tion 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](http://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 zu Krampfanfällen, Bewusstseinsstörung 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).

### 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 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. 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 verhaltens-pharmakologischen 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 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 Doxepin-Spitzenkonzentrationen 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 Plasma-Clearance 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 tumorverzeugendes 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*****Doxepin-ratiopharm® 10/25 mg Filmtabletten***

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Cellulosepulver, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Povidon K25, Natriumstearylformarat (Ph.Eur.), Hypromellose, Hypromellose, Macrogol 6000, Titandioxid.

***Doxepin-ratiopharm® 50/100 mg Filmtabletten***

Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Cellulosepulver, Hypromellose, Hypromellose, Copovidon, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Titandioxid (E 171), Macrogol.

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

**6.3 Dauer der Haltbarkeit*****Doxepin-ratiopharm® 10 mg Filmtabletten***

3 Jahre

***Doxepin-ratiopharm® 25 mg Filmtabletten***

PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackung: 3 Jahre

Tablettenbehältnis aus HDPE: 4 Jahre

***Doxepin-ratiopharm® 50 mg/100 mg Filmtabletten***

5 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung*****Doxepin-ratiopharm® 10 mg Filmtabletten***

Nicht über 30 °C lagern.

***Doxepin-ratiopharm® 25 mg Filmtabletten***

- PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackung: Nicht über 30 °C lagern.
- Tablettenbehältnis aus HDPE: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

***Doxepin-ratiopharm® 50 mg Filmtabletten***

- PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackung: Nicht über 25 °C lagern.
- Tablettenbehältnis aus HDPE: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

***Doxepin-ratiopharm® 100 mg Filmtabletten***

Nicht über 25 °C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses****PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackung:*****Doxepin-ratiopharm® 10 mg/25 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten***

Packungen mit 20, 50 und 100 Filmtabletten

**Tablettenbehältnis aus HDPE:*****Doxepin-ratiopharm® 25 mg/50 mg Filmtabletten***

Packungen\* mit 100 Filmtabletten

\* Diese Packungen sind nicht zur Abgabe an Ärzte oder Patienten bestimmt. Die Haltbarkeit und Stabilität dieser Fertig-arzneimittel sind nur im zugelassenen Originalbehältnis geprüft.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNGEN**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

**8. ZULASSUNGSNUMMERN*****Doxepin-ratiopharm® 10 mg Filmtabletten***

46418.02.00

***Doxepin-ratiopharm® 25 mg Filmtabletten***

46418.03.00

***Doxepin-ratiopharm® 50 mg Filmtabletten***

46418.00.00

***Doxepin-ratiopharm® 100 mg Filmtabletten***

45789.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN*****Doxepin-ratiopharm® 10 mg Filmtabletten***

Datum der Erteilung der Zulassung:

17. September 2003

Datum der Verlängerung der Zulassung:

3. August 2009

***Doxepin-ratiopharm® 25 mg Filmtabletten***

Datum der Erteilung der Zulassung:

17. September 2003

Datum der Verlängerung der Zulassung:

3. August 2009

***Doxepin-ratiopharm® 50 mg Filmtabletten***

Datum der Erteilung der Zulassung:

16. Dezember 1999

Datum der Verlängerung der Zulassung:

10. Juli 2008

***Doxepin-ratiopharm® 100 mg Filmtabletten***

Datum der Erteilung der Zulassung:

28. Mai 1999

Datum der Verlängerung der Zulassung:

19. Februar 2008

**10. STAND DER INFORMATION**

September 2014

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

## Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Doxepin-ratiopharm® Filmtabletten

Für **Doxepin-ratiopharm® 10 mg Filmtabletten** wurde keine aktuelle Bioverfügbarkeitsuntersuchung durchgeführt. Nachfolgend wird die Bioverfügbarkeitsuntersuchung von **Doxepin-ratiopharm® 25 mg** dokumentiert. Es darf hier gemäß CPMP-Guideline „Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz“ auf Dosislinearität geschlossen werden, da sich die Arzneimittel nur in der Masse der wirksamen Bestandteile unterscheiden und folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- lineare Pharmakokinetik
- gleiche qualitative Zusammensetzung
- gleiches Verhältnis zwischen wirksamem Bestandteil und Hilfsstoffen
- gleicher Hersteller beider Arzneimittel
- Vorliegen einer Studie zur Bioverfügbarkeit für das ursprüngliche Arzneimittel
- gleiche In-vitro-Freisetzung unter geeigneten analogen Prüfbedingungen

Eine im Jahr 1999 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 30 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

### Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von **Doxepin** nach Einmalgabe von 3 Filmtabletten **Doxepin-ratiopharm® 25 mg Filmtabletten** bzw. Referenzpräparat:

	<b>Doxepin-ratiopharm® 25 mg Filmtabletten</b> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
$C_{max}$ [ng/ml]	15,96 ± 10,32	18,61 ± 15,71
$t_{max}$ [h]	1,98 ± 0,95	1,98 ± 0,69
$AUC_{0-\infty}$ [h × ng/ml]	193,46 ± 116,21	197,98 ± 142,56

$C_{max}$  maximale Plasmakonzentration  
 $t_{max}$  Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration  
 $AUC_{0-\infty}$  Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve  
 MW Mittelwert  
 SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 1

Pharmakokinetische Parameter von **N-Desmethyldoxepin** nach Einmalgabe von 3 Filmtabletten **Doxepin-ratiopharm® 25 mg Filmtabletten** bzw. Referenzpräparat:

	<b>Doxepin-ratiopharm® 25 mg Filmtabletten</b> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
$C_{max}$ [ng/ml]	6,88 ± 2,73	6,85 ± 2,65
$t_{max}$ [h]	4,52 ± 2,68	4,15 ± 4,30
$AUC_{0-\infty}$ [h × ng/ml]	313,29 ± 193,95	306,66 ± 221,59

$C_{max}$  maximale Plasmakonzentration  
 $t_{max}$  Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration  
 $AUC_{0-\infty}$  Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve  
 MW Mittelwert  
 SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 2

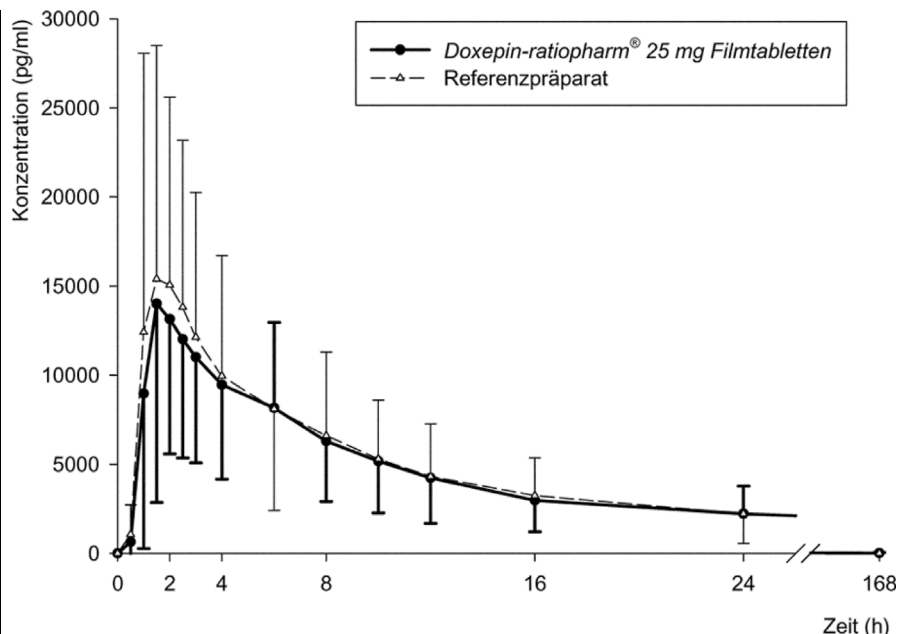


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von **Doxepin** nach Einmalgabe von 3 Filmtabletten **Doxepin-ratiopharm® 25 mg Filmtabletten** bzw. Referenzpräparat.

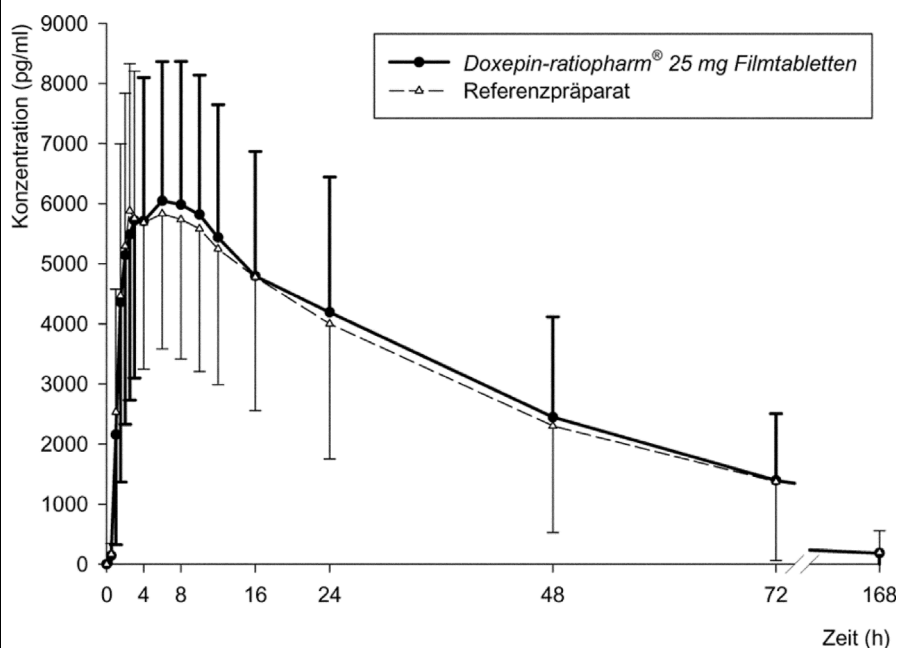


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von **N-Desmethyldoxepin** nach Einmalgabe von 3 Filmtabletten **Doxepin-ratiopharm® 25 mg Filmtabletten** bzw. Referenzpräparat.

### Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit des **Testpräparates** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt für **Doxepin** 97,72 % und für **N-Desmethyldoxepin** 102,16 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s.o.). Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen  $AUC$ ,  $C_{max}$  und  $t_{max}$  dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

Für **Doxepin-ratiopharm® 100 mg** wurde keine aktuelle Bioverfügbarkeitsuntersuchung durchgeführt. Nachfolgend wird die

Bioverfügbarkeitsuntersuchung von **Doxepin-ratiopharm® 50 mg** dokumentiert.

Es darf hier gemäß CPMP-Guideline „Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz“ auf Dosislinearität geschlossen werden, da sich die Arzneimittel nur in der Masse der wirksamen Bestandteile unterscheiden und folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- lineare Pharmakokinetik
- gleiche qualitative Zusammensetzung
- gleiches Verhältnis zwischen wirksamem Bestandteil und Hilfsstoffen
- gleicher Hersteller beider Arzneimittel
- Vorliegen einer Studie zur Bioverfügbarkeit für das ursprüngliche Arzneimittel

**Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH  
zur Bioverfügbarkeit von Doxepin-ratiopharm® Filmdtabletten**

- gleiche In-vitro-Freisetzung unter geeigneten analogen Prüfbedingungen

Eine im Jahr 1995 durchgeführte Bioverfügbarkeitsstudie an 30 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat brachte folgende Ergebnisse:

**Ergebnisse**

Pharmakokinetische Parameter von Doxepin nach Einmalgabe von 1 Filmdtablette **Doxepin-ratiopharm® 50 mg** bzw. Referenzpräparat:

	<b>Doxepin-ratiopharm® 50 mg</b> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
$C_{max}$ [ng/ml]	12,57 ± 7,62	12,08 ± 8,60
$t_{max}$ [h]	1,98 ± 0,67	1,91 ± 0,44
$AUC_{0-\infty}$ [h × ng/ml]	138,79 ± 85,73	123,97 ± 65,97

$C_{max}$  maximale Plasmakonzentration  
 $t_{max}$  Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration  
 $AUC_{0-\infty}$  Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve  
 MW Mittelwert  
 SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 3

**Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid**

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Doxepin-ratiopharm® 50 mg** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 111,9 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC,  $C_{max}$  und  $t_{max}$  dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

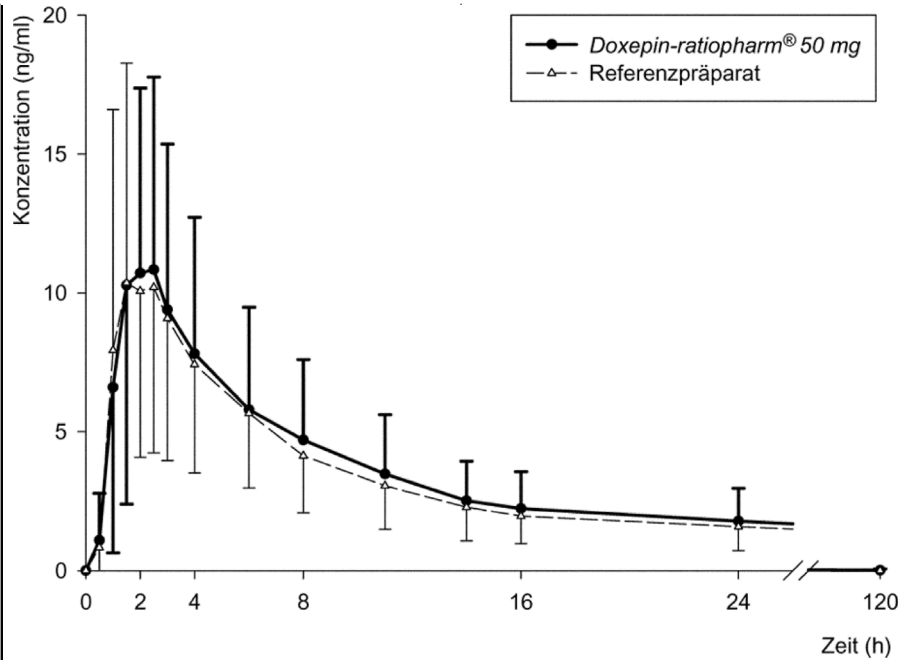


Abb. 3: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Doxepin nach Einmalgabe von 1 Filmdtablette **Doxepin-ratiopharm® 50 mg** bzw. Referenzpräparat.