

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Trimipramin STADA® 100 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 100 mg Trimipramin als Trimipraminmaleat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 3,24 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Pkt. 6.1

3. Darreichungsform

Filmtablette

Weißer, oblongförmige Filmtablette mit drei Parallelbruchkerben auf beiden Seiten.

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Depressive Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) mit den Leitsymptomen Schlafstörungen, Angst und innere Unruhe.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung und Dauer der Anwendung müssen der individuellen Reaktionslage, dem Indikationsgebiet und der Schwere der Erkrankung angepasst werden. Hierbei gelten die Grundsätze, dass zwar bei einem Ansprechen des Patienten die Dosis so klein wie möglich gehalten werden sollte, dass andererseits aber bei einem Nicht-Ansprechen der zur Verfügung stehende Dosierungsbereich ausgenutzt werden sollte.

Die Einleitung der Therapie ist durch schrittweise Dosissteigerung und die Beendigung der Behandlung durch langsame Verringerung der Dosis vorzunehmen.

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsrichtlinien

Mittelgradige Depressionen

Initial 50 mg/Tag, allmähliche Steigerung auf eine Dosis, bei der – in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung – mit einem optimalen Therapieeffekt zu rechnen ist.

Bei mittelgradigen Depressionen beträgt die mittlere Tagesdosis 100–150 mg.

Schwere Depressionen

Unter Berücksichtigung starker interindividueller Schwankungen beträgt die mittlere Tagesdosis bei schweren Depressionen 300–400 mg.

Kinder und Jugendliche

Trimipramin STADA® ist bei Kindern und Jugendlichen unter 14 Jahren kontraindiziert und sollte nicht zur Behandlung von Jugendlichen zwischen 14 und 18 Jahren angewendet werden (siehe Pkt. 4.3 und 4.4).

Ältere Patienten und Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand sowie Hypertoniker, blutdrucklabile Patienten und Patienten mit Arteriosklerose

Diese Patienten benötigen oft nur eine deutlich geringere Dosis und zeigen schon häufig bei der Hälfte der üblichen Tagesdosen einen zufrieden stellenden Behandlungseffekt.

Patienten mit Leber- und Niereninsuffizienz

Die Dosis ist bei diesen Patienten sorgfältig anzupassen.

Art und Dauer der Anwendung

Trimipramin STADA® sollte unzerkaut mit etwas Flüssigkeit während oder nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

Um den schlafanstoßenden Effekt von Trimipramin optimal auszunutzen, sollte die Einnahme einer höheren Teildosis auf den Abend gelegt werden.

Während der schlafanstoßende Effekt relativ schnell einsetzt, ist mit einer antidepressiven Wirkung in der Regel erst nach 1–3 Wochen zu rechnen.

Die mittlere Dauer einer Behandlungsperiode bis zur Remission der Symptomatik beträgt im Allgemeinen 4–6 Wochen.

Nach Rückbildung der depressiven Symptomatik sollte die Behandlung noch wenigstens 6 Monate weitergeführt werden. Über eine Reduktion der Erhaltungsdosis hat der behandelnde Arzt im Einzelfall zu entscheiden.

Bei abruptem Absetzen, insbesondere nach längerer Anwendung, können in den ersten Tagen Absetzphänomene, wie z.B. Unruhe, Schweißausbrüche, Übelkeit, Erbrechen und Schlafstörungen auftreten.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere tricyclische Antidepressiva oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Akute Alkohol-, Hypnotika-, Analgetika- und Psychopharmaka-Intoxikation
- Akute Delirien
- Gleichzeitige Behandlung mit MAO-Hemmern
- Unbehandeltes Engwinkelglaukom
- Harnleiterstörungen, wie akuter Harnverhalt oder Prostatahypertrophie mit Restharnbildung
- Pylorusstenose
- Paralytischer Ileus
- Kinder und Jugendliche unter 14 Jahren
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Pkt. 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Trimipramin STADA® darf nur unter besonderer Vorsicht eingenommen werden bei

- Prostatahypertrophie ohne Restharnbildung
- schweren Leber- oder Nierenschäden
- erhöhter Krampfbereitschaft (z. B. bei Epilepsie, Hirnschäden, Alkoholismus)
- anamnestisch bekannten oder akut bestehenden Störungen der Blutbildung
- älteren Patienten mit erhöhter Empfindlichkeit gegenüber orthostatischer Hypotonie und gegenüber Sedativa bzw. mit

chronischer Verstopfung (Gefahr eines paralytischen Ileus)

- Hypokaliämie
- Bradykardie
- angeborenem langen QT-Syndrom oder anderen klinischen signifikanten kardialen Störungen (insbesondere koronare Herzkrankheit, Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien) sowie in der Remissionsphase nach einem Myokardinfarkt
- gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall im EKG verlängern oder eine Hypokaliämie hervorrufen können (siehe Pkt. 4.5).

Herzranke und ältere Patienten sollten, insbesondere bei hochdosierter Langzeittherapie, regelmäßig kardiologisch kontrolliert werden.

In Abhängigkeit vom jeweiligen Risiko (Auftrittswahrscheinlichkeit der Nebenwirkung und Risikolage des Patienten) sind in regelmäßigen Abständen Kontrollen von Blutdruck, EKG, Blutbild, Leber-, Nierenfunktion und ggf. EEG vorzunehmen. Insbesondere bei älteren Patienten, sowie Patienten mit Störungen des Stoffwechsels, der Nieren-, Leber- oder der Herzfunktion sind vor und während der Therapie mit Trimipramin STADA® entsprechende Kontrolluntersuchungen durchzuführen und die Dosierung entsprechend anzupassen. Insbesondere sollte eine niedrige Anfangsdosierung mit anschließender langsamer Dosissteigerung und eine niedrige Erhaltungsdosis gewählt werden (siehe Pkt. 4.2).

Da Trimipramin insbesondere bei hoher Dosierung die Krampfschwelle erniedrigt, wird bei Epileptikern oder Verdacht auf Epilepsie eine EEG-Überwachung empfohlen.

Beim Auftreten einer manischen Verstärkung sowie produktiver Symptome bei der Behandlung depressiver Syndrome während einer schizophrener Erkrankung ist Trimipramin sofort abzusetzen (siehe Pkt. 4.8).

Ein plötzliches Beenden einer längerfristigen hoch dosierten Behandlung mit Trimipramin sollte vermieden werden, da hier mit Absetzerscheinungen wie Unruhe, Schweißausbrüche, Übelkeit, Erbrechen und Schlafstörungen gerechnet werden muss.

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.

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 beson-

ders 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.

Serotonin-Syndrom

Ein Serotonin-Syndrom, ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, kann auftreten, wenn tricyclische Antidepressiva gleichzeitig mit anderen serotonergen Wirkstoffen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Folgende Symptome können auftreten:

- neuromuskuläre Erregung (Klonus, Hyperreflexie, Myoklonus, Rigidität),
- autonome Instabilität (Hyperthermie, Tachykardie, labiler Blutdruck, Diaphoresis, Tremor, Flush, erweiterte Pupillen, Diarrhö),
- Änderungen des mentalen Status (Angst, Agitiertheit, Verwirrtheit, Koma).

Eine sorgfältige klinische Überwachung ist erforderlich, wenn serotonerge Wirkstoffe mit Trimipramin kombiniert werden. Die Behandlung mit Trimipramin sollte beendet werden, wenn ein Serotonin-Syndrom auftritt.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Trimipramin STADA® darf nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 14 Jahren und sollte nicht zur Behandlung von Depressionen bei Jugendlichen zwischen 14 und 18 Jahren angewendet werden. In Studien zur Behandlung von Depressionen in dieser Altersgruppe zeigten tricyclische 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 Trimipramin nicht ausgeschlossen werden. Außerdem ist Trimipramin 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 Pkt. 4.8).

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Trimipramin STADA® nicht einnehmen.

Trimipramin STADA® enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

MAO-Hemmer vom irreversiblen Hemmtyp müssen 14 Tage vor Beginn der Therapie mit Trimipramin in jedem Fall abgesetzt werden. Anderenfalls muss mit schweren Nebenwirkungen wie Erregung, Delir, Koma, Hyperpyrexie, Krampfanfällen und starken Blutdruckschwankungen gerechnet werden.

Die Wirkung von Alkohol und die Wirkung anderer zentraldämpfend wirkender Pharmaka kann bei gleichzeitiger Einnahme von Trimipramin verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Substanzen, die auch anticholinerg wirken (Phenothiazine, Antiparkinson-Mittel, Antihistaminika, Atropin), ist mit einer Verstärkung peripherer und zentraler Effekte (insbesondere Delir) zu rechnen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmstoffen (z. B. Fluvoxamin, Fluoxetin, Paroxetin) kann es zu einer deutlichen Erhöhung vorher stabiler Plasmakonzentrationen von Trimipramin kommen. Es ist daher eine Dosisreduktion von Trimipramin STADA® bzw. des Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmers erforderlich.

Die gleichzeitige Anwendung mit anderen serotonergen Wirkstoffen (wie SSRI, SNRI, MAO-Hemmern, Lithium, Triptanen, Tramadol, Linezolid, L-Tryptophan, Präparaten mit Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) kann zum Auftreten eines Serotonin-Syndroms führen (siehe Abschnitt 4.4).

Auch bei gleichzeitiger Anwendung mit Methylphenidat, Neuroleptika, Alprazolam, Disulfiram und Cimetidin kann es zu einer deutlichen Erhöhung vorher stabiler Plasmakonzentrationen von Trimipramin kommen.

Barbiturate und Phenytoin können die Elimination von Trimipramin beschleunigen.

Die Wirksamkeit sympathomimetischer Amine kann durch die gleichzeitige Gabe von Trimipramin erheblich verstärkt werden. Hier sei besonders auf vasokonstringierende Zusätze bei Lokalanästhetika hingewiesen.

Trimipramin kann die Wirksamkeit der Antihypertensiva vom Typ des Guanethidins bzw. Clonidins mit der Gefahr einer Rebound-Hypertension bei mit Clonidin behandelten Patienten abschwächen.

Die Wirksamkeit von Antiarrhythmika, besonders vom Typ Ia (z. B. Chinidin) und Typ III (z. B. Amiodaron), kann durch Trimipramin verstärkt werden.

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 Trimipramin hemmen können (z. B. Imidazol-Antimykotika), ist zu vermeiden.

Die Dosierung von Antiepileptika ist ggf. anzupassen, da Trimipramin die Krampf-

schwelle erniedrigen kann und mit einer erhöhten Krampfbereitschaft zu rechnen ist. Diese Patienten sind klinisch zu überwachen.

Bei Gabe von Valproinsäure sind die Patienten klinisch zu überwachen und, falls erforderlich, die Dosierung des tricyclischen Antidepressivums einzustellen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Carbamazepin kann es zu einer Erniedrigung der Plasmakonzentration des tricyclischen Antidepressivums kommen (auf Grund erhöhter Metabolisierung durch die Leber). Die Patienten sind klinisch zu überwachen und die Dosierungen ggf. anzupassen.

Bei Einnahme von Trimipramin STADA® zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Während der Anwendung von Trimipramin STADA® darf kein Alkohol getrunken werden, da die Wirkung von Alkohol bei gleichzeitiger Einnahme von Trimipramin verstärkt werden kann.

Die im schwarzen Tee enthaltenen Gerbsäuren vermindern die Resorption und damit die Wirkung von Trimipramin.

Es ist nicht auszuschließen, dass auch der Genuss von Kaffee oder Fruchtsäften zu einer Wirkungsminderung durch Bildung schwerlöslicher Komplexe mit Trimipramin führt, wie für andere Antidepressiva nachgewiesen wurde.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Trimipramin darf in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden, da keine ausreichenden Erfahrungen dafür vorliegen und begrenzte Untersuchungen an Tieren Hinweise auf Schädigungen der Nachkommenschaft (Embryoletalität und Missbildungen) gezeigt haben. Es ist nicht bekannt, ob wirksame Mengen der Substanz in die Muttermilch ausgeschieden 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 z. B. die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und Präparatwechsel und im Zusammenwirken mit anderen zentralwirksamen Medikamenten oder mit Alkohol. Daher sollten das Führen von Kraftfahrzeugen, 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 Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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).

Herzkrankungen

Sehr häufig: Tachykardie (vor allem zu Beginn der Behandlung).

Nicht bekannt: Während der Behandlung mit tricyclischen Antidepressiva sind besonders bei bestehenden Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, bei älteren Menschen sowie bei hoher Dosierung Herzrhythmus- und Reizleitungsstörungen (QRS-Verbreiterung, PR- und QT-Verlängerung, ST-Abflachung, Schenkelblock) möglich. Eine bestehende Herzinsuffizienz kann verstärkt werden.

Trimipramin kann das QT-Intervall im EKG verlängern; sehr selten sind Torsade de pointes aufgetreten. In diesen Fällen ist die Behandlung mit Trimipramin STADA® abzubrechen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Blutbildveränderungen wie Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Eosinophilie.

Sehr selten: Agranulozytose.

Daher sollten während der Behandlung mit Trimipramin, wie bei anderen tricyclischen Antidepressiva, regelmäßige Laborkontrollen mit Blutbildern durchgeführt werden.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Vor allem zu Beginn der Behandlung können Müdigkeit, Benommenheit, Kopfschmerzen, Schwindel, Tremor auftreten.

Gelegentlich: Parästhesien.

Sehr selten: Zerebrale Krampfanfälle, motorische Störungen (Akathisie, Dyskinesien), Polyneuropathien.

Nicht bekannt: Dysarthrie, extrapyramidale Störungen wie Gangstörungen. Trimipramin kann insbesondere bei hoher Dosierung die Krampfschwelle erniedrigen, daher kann es bei erhöhter Anfallsbereitschaft (z. B. Entzugssyndrom nach abruptem Absetzen von Benzodiazepinen oder Barbituraten) vermehrt zu Krampfanfällen kommen. Da die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von zerebralen Anfällen dosisabhängig ist, sollten die empfohlenen Höchstdosen insbesondere bei Risikogruppen nicht überschritten werden.

Augenerkrankungen

Sehr häufig: Akkommodationsstörungen (vor allem zu Beginn der Behandlung).

Sehr selten: Glaukomanfälle.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Allergische Alveolitis mit und ohne Eosinophilie.

Nicht bekannt: Allergische pulmonale Symptome in Form einer interstitiellen Pneumonie (z. B. als eosinophiles Lungeninfiltrat) oder Pleuritis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Vor allem zu Beginn der Behandlung können Mundtrockenheit, Obstipation, Verdauungsstörungen und Übelkeit auftreten.

Gelegentlich: Paralytischer Ileus.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Miktionsstörungen.

Gelegentlich: Harnverhaltung.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Schwitzen (vor allem zu Beginn der Behandlung).

Häufig: Hautausschläge.

Gelegentlich: Haarausfall.

Selten: Allergische Reaktionen der Haut. Beim Auftreten einer allergischen Hautreaktion ist Trimipramin sofort abzusetzen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion, Hypoglykämie.

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Vor allem zu Beginn der Behandlung können Hypotonie und orthostatische Dysregulation auftreten.

Gelegentlich: Kollapszustände.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Gewichtszunahme (vor allem zu Beginn der Behandlung).

Häufig: Durstgefühl.

Nicht bekannt: Absetzphänomene wie Unwohlsein, Kopfschmerzen, Angst, Unruhe, erhöhte Reizbarkeit, Schweißausbrüche, Übelkeit, Erbrechen und Schlafstörungen können bei einem plötzlichen Therapieabbruch einer längerfristigen hochdosierten Behandlung mit Trimipramin auftreten. Absetzphänomene können durch schrittweise Dosisreduktion vermieden werden.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig: Meist passagere Anstiege der Leberenzymaktivitäten (Transaminasen; vor allem zu Beginn der Behandlung).

Gelegentlich: Leberfunktionsstörungen, Ikterus.

Nicht bekannt: Vereinzelt wurden als Ausdruck einer Überempfindlichkeit Reaktionen seitens der Leber- und Gallenwege beobachtet, die sich meist als vorübergehende Erhöhung von Leberenzymen und des Bilirubins im Serum im Sinne einer cholestatischen Hepatitis zeigten.

Es sollten regelmäßige Laborkontrollen mit Leberenzymbestimmungen durchgeführt werden.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Sexuelle Funktionsstörungen.

Gelegentlich: Galaktorrhö.

Nicht bekannt: Erhöhung des Prolaktinspiegels, Gynäkomastie.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Innere Unruhe, Schlafstörungen.

Gelegentlich: Verwirrheitszustände und andere delirante Syndrome.

Nicht bekannt: Stimmungsschwankungen, suizidale Gedanken, suizidales Verhalten*. Bei älteren Patienten und bei Patienten mit einem hirnganischen Psychosyndrom ist die mögliche Provokation eines pharmakogenen Delirs zu bedenken. Ein Umschlagen der Depression in Hypomanie oder Manie ist möglich. Beim Auftreten einer manischen Verstimmung ist Trimipramin sofort abzusetzen. Das Gleiche gilt für das Auftreten akut produktiver Symptome bei der Behandlung

depressiver Syndrome im Verlauf schizophrener Erkrankungen.

* Fälle von suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten während der Therapie mit Arzneimitteln zur Behandlung depressiver Erkrankungen oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Pkt. 4.4).

Klasseneffekt

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.

Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen

Beim Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen (z. B. Agranulozytose, zerebrale Krampfanfälle, Thrombozytopenie) ist Trimipramin STADA® sofort abzusetzen und es sind entsprechende symptomatische Maßnahmen einzuleiten.

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

Überdosierung führt zur Verstärkung zahlreicher Nebenwirkungen, wobei insbesondere atmungshemmende und kardiotoxische Effekte zu lebensbedrohenden Zuständen führen können. Die letalen Dosen liegen beim Erwachsenen über 2–3 g, bei Kindern bei 8 mg/kg Körpergewicht.

Symptome einer Intoxikation

Erste Symptome einer Intoxikation treten innerhalb von 0,5–2 Stunden, in seltenen Fällen auch bis zu 12 Stunden nach Einnahme auf. Begleiterkrankungen bzw. Komorbiditäten haben einen großen Einfluss u. a. auf Toxizität und Schwere der Symptomatik. Kinder bzw. Kleinkinder reagieren auf akute Überdosierungen besonders empfindlich.

Herz-Kreislauf-System

Starker Blutdruckabfall bis zu Kreislaufversagen, AV-Blockade, Arrhythmie, Vorhoffibrillation oder Kammerflimmern bis zu Kammerflimmern.

Zentralnervensystem

Erregungszustände, Desorientiertheit, Halluzinationen, Delirium, extrapyramidalmotorische Störungen, Krämpfe, Koma (anticholinerges Syndrom).

Atemsystem
Bradypnoe bis zu Atemstillstand.

Therapie einer Intoxikation

So rasch wie möglich ist eine intensivmedizinische Behandlung einzuleiten. Magenspülungen, gefolgt von wiederholter Gabe von Aktivkohle, sind meist aussichtsreich. Forcierte Diurese durch Gabe von Furosemid i.v. kann versucht werden. Hämodialyse und Hämo-perfusion sind auf Grund des großen Verteilungsvolumens, der niedrigen Plasmaspiegel und der ausgeprägten Plasmaproteinbindung von Trimipramin wenig wirksam.

Die Therapie erfolgt symptomatisch mit folgenden Besonderheiten

- Bei schwerer Hypotonie, Schock: Angiotensin oder Dopamin/Dobutamin als i.v.-Dauertropfinfusion (Adrenalin ist auf Grund paradoxer Effekte kontraindiziert!).
- Bei Herzrhythmusstörungen: β -Rezeptorenblocker bei tachykarden Rhythmusstörungen, Ausgleich von Hypokaliämie und Azidose, evtl. Implantation eines Herzschrittmachers.
- Bei Krämpfen: Intravenöse Applikation von Diazepam.
- Bei Atemdepression: Intubation, künstliche Beatmung.
- Bei schweren Vergiftungen (Bewusstlosigkeit, Herzrhythmusstörungen) und Auftreten eines anticholinergen Syndroms kann unter intensivmedizinischen Bedingungen (EKG-Kontrolle!) als Antidot Physostigminsalicylat gegeben werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Tricyclisches Antidepressivum
ATC-Code: N06AA06

Trimipramin gehört zu den tricyclischen Antidepressiva und besitzt ausgeprägte sedierende sowie anxiolytische und stimmungsaufhellende Eigenschaften.

Pharmakologische Untersuchungen belegen, dass Trimipramin, obwohl es ein hochwirksames Antidepressivum ist, weder die Wiederaufnahme von Noradrenalin noch von Serotonin aus dem synaptischen Spalt in das präsynaptische Neuron in relevantem Umfang hemmt. Es führt zu keiner Verminderung postsynaptischer β_1 -adrenerger Rezeptoren (keine β -Down-Regulation). Im Gegensatz zu anderen tricyclischen Antidepressiva führt die Gabe von Trimipramin bei verbesserter Schlafkontinuität offenbar zu keiner Beeinträchtigung der Schlafarchitektur. Auf Grund dieser fehlenden, für andere tricyclische Antidepressiva aber typischen Eigenschaften wird Trimipramin auch als „atypisches Antidepressivum“ bezeichnet. Wahrscheinlich entfaltet es seine pharmakologischen Effekte vor allem über Rezeptorbeeinflussungen. Es wirkt Histamin- H_1 -rezeptorantagonistisch (Sedierung, zentralnervöse Dämpfung), blockiert muskarinerge Acetylcholinrezeptoren (anticholinerge Nebenwirkungen) und wirkt ausgeprägt α_1 -antagonistisch (Sedation, Blutdrucksenkung).

Trimipramin ist das einzige Antidepressivum, das offensichtlich durch eine Blockierung der postsynaptischen D_2 -Rezeptoren sowie präsynaptischer Autorezeptoren in das dopaminerge System eingreift.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Trimipramin wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert.

Verteilung

Wegen der guten Lipidlöslichkeit verteilt sich Trimipramin rasch und erreicht hohe Konzentrationen in einzelnen Organen, einschließlich des Gehirns. Das Verteilungsvolumen beträgt 31 l/kg. Die Plasmaproteinbindung unterliegt großen interindividuellen Schwankungen. Sie kann bis zu 95% betragen.

Metabolismus

Bei einer Eliminationshalbwertszeit von 10–24 h ist Trimipramin einem intensiven Metabolismus unterworfen. Es wird überwiegend in der Leber N-desalkyliert und demethyliert, hydroxyliert, nachfolgend methyliert, konjugiert.

Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt bei oraler Gabe, bedingt durch einen ausgeprägten *First-pass*-Effekt, ca. 40%.

Elimination

Die Elimination der Metaboliten erfolgt hauptsächlich renal. Etwa 10% des Trimipramins werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Über die pharmakologische Wirksamkeit der Metaboliten gibt es keine Angaben.

Bestimmte Patientengruppen

Bei niereninsuffizienten Patienten (glomeruläre Filtrationsrate < 10 ml/min) sind die pharmakokinetischen Parameter, die C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, AUC, deutlich erhöht. Dies trifft auch für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zu.

Es gibt Hinweise dafür, dass bei einem Defekt des Cytochrom- P_{450} II D_6 die Pharmakokinetik verändert wird. Die Plasmahalbwertszeit wird stark erhöht, während Clearance und Verteilungsvolumen reduziert werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Eine eingeschränkte Mutagenitätsprüfung mit Trimipramin ergab keine Hinweise auf ein mutagenes Potential. Eine Studie zum kanzerogenen Potential von Trimipramin an Mäusen verlief negativ.

Reproduktionstoxizität

Trimipramin ist unzureichend auf reproduktionstoxische Eigenschaften untersucht. Es liegen Hinweise auf Missbildungen von zwei Tierspezies vor. Auswirkungen auf die Entwicklung in der Fetalphase und postnatale Folgen einer in utero Exposition sind nicht untersucht. Bei männlichen Ratten wurde eine Störung des Paarungsverhaltens festgestellt. In einer Generationsstudie an der Ratte wurde bei den Trimipramin-exponierten Tieren eine erhöhte Totgeburtensrate und eine geringere Anzahl an Würfen gefunden. Es ist nicht untersucht, ob Trimipramin die

männliche oder weibliche Fertilität beeinträchtigt.

Blockage exprimierter HERG-Kanäle

Für einige tricyclische Antidepressiva (z. B. Imipramin) ist bekannt, dass sie in mikromolaren Konzentrationen exprimierte HERG-Kanäle blockieren. Diese Kanäle sind für die Repolarisation im Herz verantwortlich. Die Substanzen haben daher das Potential, bestimmte Formen von Kammerherzrhythmusstörungen (Torsade de pointes) auszulösen. Für Trimipramin gibt es bisher keine Untersuchungen dazu.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol 6000, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Povidon K25, hochdisperses Siliciumdioxid, Titandioxid (E 171).

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 erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer Flasche aus Polypropylen mit Verschluss aus Polyethylen.
Originalpackung mit 50 und 100 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummer

55541.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
25.09.2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
12.08.2010

10. Stand der Information

Oktober 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig