

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Trimipramin AL 40 mg/ml Tropfen zum Einnehmen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung (entsprechend 40 Tropfen) enthält 40 mg Trimipramin als Trimipraminmesilat.

1 Tropfen enthält 1 mg Trimipramin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 93,85 mg Alkohol (Ethanol) und 0,3 mg Pfefferminzöl pro ml Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tropfen zum Einnehmen, Lösung.

Klare, farblose bis leicht gelbe Flüssigkeit mit charakteristischem Geruch nach Pfefferminze.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

Soweit nicht anders verordnet, wird die wirksame Dosis schrittweise erreicht, beginnend mit 25–50 mg Trimipramin pro Tag und, falls erforderlich, anschließend langsamer Dosissteigerung.

Bei mittelgradigen depressiven Zuständen beträgt die tägliche Dosis 100–150 mg Trimipramin, in schweren Fällen 300–400 mg Trimipramin. Hierfür stehen Präparate mit einer höheren Dosisstärke zur Verfügung.

Besondere Patientengruppen**Kinder und Jugendliche**

Trimipramin AL sollte nicht zur Behandlung von Depressionen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere und gebrechliche Patienten sowie Hypertoniker, blutdrucklabile Patienten und Patienten mit Arteriosklerose

Diese Patienten sollten nur mäßige orale Dosen in größeren Abständen einnehmen.

Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz ist die Dosis sorgfältig anzupassen (siehe auch Abschnitt 5.2).

Hinweis

Wie der Therapieeinstieg sollte auch der Ausstieg schrittweise gemäß ärztlicher Verordnung unter allmählicher Erniedrigung der Tagesdosis erfolgen. Bei abruptem Absetzen, insbesondere nach längerer Anwendung, können in den ersten Tagen Absetzphänomene, wie z.B. Unwohlsein, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Angst, Unruhe, erhöhte Reizbarkeit, auftreten.

Art der Anwendung

Trimipramin AL wird mit einem halben Glas Wasser verdünnt und unmittelbar danach

während oder nach den Mahlzeiten eingenommen.

Die Einnahme kann sowohl über den Tag verteilt (morgens, mittags, abends) als auch als Einmaldosis am Abend erfolgen.

Um den schlafanstoßenden Effekt von Trimipramin optimal nutzen zu können, empfiehlt es sich, die Tagesdosis so aufzuteilen, dass die höhere Teildosis abends eingenommen wird.

Die Einnahme der gesamten Tagesdosis abends vor dem Schlafengehen kann verordnet werden.

Dauer der Anwendung

Klinischen Erfahrungen entsprechend ist eine Behandlung mit Trimipramin über einen Zeitraum von etwa 4 bis 6 Wochen notwendig, um eine wirksame Therapie mit anhaltender Normalisierung der Stimmungslage zu erzielen.

Zur Verhinderung eines Rückfalls in die depressive Phase wird eine mehrmonatige Erhaltungstherapie mit Trimipramin – 4 bis 9 Monate – nach der ersten depressiven Phase mit der Dosis empfohlen, die in der Akutphase zur Remission bzw. Teilremission geführt hat. Bei Patienten mit mehreren depressiven Phasen in der Anamnese ist unter Umständen eine mehrjährige Weiterführung der Therapie mit der Dosis, die in der jetzigen Phase zur Remission bzw. Teilremission geführt hat, notwendig.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere trizyklische Antidepressiva oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- akute Alkohol-, Hypnotika-, Analgetika- und Psychopharmakaintoxikation,
- akute Delirien,
- unbehandeltes Engwinkelglaukom,
- Harnentleerungsstörungen, wie Harnverhalt oder Prostatahyperplasie mit Restharnbildung,
- kürzlich aufgetretener Herzinfarkt,
- Pylorusstenose,
- paralytischer Ileus,
- gleichzeitige Einnahme von irreversiblen MAO-Hemmern.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Trimipramin AL darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden:

- bei Prostatahyperplasie ohne Restharnbildung,
- bei erhöhter Krampfbereitschaft (Epilepsie),
- bei schweren Leber- oder Nierenschäden (siehe auch Abschnitt 5.2),
- bei bestehender Leistungsverminderung des hämatopoetischen Systems bzw. Blutbildungsstörungen in der Anamnese,
- bei gleichzeitiger Einnahme von reversiblen MAO-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5),
- bei älteren Patienten mit erhöhter Empfindlichkeit für orthostatische Hypotonie, gegenüber Sedativa bzw. für chronische Verstopfung (Gefahr eines paralytischen Ileus).

QT-Intervall-Verlängerung

Wie andere trizyklische Antidepressiva kann Trimipramin dosisabhängig das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.8). Trimipramin AL darf daher nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls wie

- Bradykardie,
- angeborenes langes QT-Syndrom oder andere klinisch signifikante kardiale Störungen (insbesondere koronare Herzkrankheit, Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien),
- gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern, eine Bradykardie oder Hypokaliämie hervorrufen können (siehe Abschnitt 4.5),
- Elektrolytstörungen (z.B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie).

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (suizidbezogene 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 besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Metaanalyse von placebokontrollierten 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.

Absetzen der Behandlung

Nach Absetzen der Behandlung wurden Fälle von Entzugssyndrom (Kopfschmerzen, Unwohlsein, Übelkeit, Angst, Ruhelosigkeit, erhöhte Reizbarkeit und Schlafstörungen) beobachtet. Daher wird empfohlen, die Dosis schrittweise zu reduzieren und den Patienten während dieser Zeit besonders

engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2).

Manische Episoden

Beim plötzlichen Auftreten manischer Episoden muss die Behandlung mit Trimipramin abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Krampfanfälle

Da Trimipramin möglicherweise die Krampfschwelle erniedrigt, wird bei Epileptikern oder Verdacht auf Epilepsie eine EEG-Überwachung empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn Krämpfe auftreten, muss die Behandlung beendet werden.

Hyperglykämie/Diabetes mellitus

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass bei depressiven Patienten, die trizyklische Antidepressiva einnehmen, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Diabetes mellitus besteht. Daher sollten bei Patienten mit Diabetes mellitus oder mit Risikofaktoren für Diabetes, die auf Trimipramin eingestellt werden, angemessene Blutzuckerkontrollen durchgeführt werden.

Serotoninsyndrom

Ein Serotoninsyndrom, ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, kann auftreten, wenn trizyklische Antidepressiva gleichzeitig mit anderen serotonergen Wirkstoffen/Buprenorphin 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),
- gastrointestinale Symptome.

Eine sorgfältige klinische Überwachung ist erforderlich, wenn serotonerge Wirkstoffe mit Trimipramin kombiniert werden, insbesondere bei Behandlungsbeginn und Dosiserhöhungen. Je nach der Schwere der Symptome sollte die Behandlung mit Trimipramin beendet oder eine Dosisverringering in Erwägung gezogen werden, wenn ein Serotoninsyndrom auftritt.

Hinweise

Während die beruhigende, dämpfende Wirkung von Trimipramin meist unmittelbar in den ersten Stunden einsetzt, ist die stimungsaufhellende, antidepressive Wirkung in der Regel erst nach 1 bis 3 Wochen zu erwarten.

Bei zunehmender oder neu auftretender Schlaflosigkeit oder Nervosität zu Beginn der Behandlung kann eine Dosisreduktion oder vorübergehende symptomatische Behandlung erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Trimipramin AL sollte nicht zur Behandlung von Depressionen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. In Studien zur Behandlung von Depressionen in dieser Altersgruppe zeigten trizyklische Antidepressiva keinen therapeutischen Nutzen. Studien mit anderen Antidepressiva (SSRI, SNRI) haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von suizidalem Verhalten,

Selbstschädigung und feindseligem Verhalten im Zusammenhang mit der Anwendung dieser Wirkstoffe gezeigt. Diese Risiken können für 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.

Herzkrankte und ältere Patienten

Herzkrankte und ältere Patienten sollten, insbesondere bei hoch dosierter Langzeittherapie, regelmäßig kardiologisch kontrolliert werden, da diese Substanzklasse das Risiko für das Auftreten von Tachykardie, Hypotonie und chinidinähnlichen Effekten erhöht.

Bei älteren Patienten mit Störungen des Stoffwechsels, der Nieren-, Leber- oder der Herzfunktion sind vor und während der Therapie mit Trimipramin AL entsprechende Kontrolluntersuchungen durchzuführen und die Dosierung ist entsprechend anzupassen. Insbesondere sollten eine niedrige Anfangsdosierung mit anschließender langsamer Dosissteigerung und eine niedrige Erhaltungsdosis gewählt werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

Sonstige Bestandteile

Ethanol

Die Menge in 1 ml dieses Arzneimittels entspricht weniger als 3 ml Bier oder 1 ml Wein. Eine Dosis von 400 mg dieses Arzneimittels, angewendet bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg, würde einer Exposition von 13,4 mg Ethanol /kg Körpergewicht entsprechen, was zu einem Anstieg der Blutalkoholkonzentration von ungefähr 2,2 mg/100 ml führen kann. Zum Vergleich: bei einem Erwachsenen, der ein Glas Wein oder 500 ml Bier trinkt, beträgt die Blutalkoholkonzentration wahrscheinlich ungefähr 50 mg/100 ml.

Die Anwendung zusammen mit Arzneimitteln, die z.B. Propylenglycol oder Ethanol enthalten, kann zur Akkumulation von Ethanol führen und Nebenwirkungen verursachen, insbesondere bei kleinen Kindern mit niedriger oder unreifer Stoffwechsellkapazität.

Ein gesundheitliches Risiko besteht u.a. bei Schwangeren, Stillenden und Alkoholkranken.

Pfefferminzöl

Bei entsprechend sensibilisierten Patienten können durch Pfefferminzöl Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Atemnot) ausgelöst werden.

Natrium

Trimipramin AL enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml Lösung, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Alkohol und andere zentral dämpfende Arzneimittel

Die Wirkung von Alkohol und die gleichzeitige Anwendung von anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln, wie:

- Morphin-Abkömmlinge (Analgetika, Antitussiva und Substitutionstherapie),
- Hypnotika (z.B. Barbiturate, Benzodiazepine),
- Anxiolytika, die nicht zu den Benzodiazepinen gehören,
- sedierende Antihistaminika,
- Neuroleptika,
- zentral wirkende Antihypertensiva,
- Baclofen,
- Thalidomid,

können zu einer verstärkten Dämpfung des zentralen Nervensystems führen.

Der Konsum von alkoholischen Getränken und anderen alkoholhaltigen Arzneimitteln sollte während der Behandlung mit Antidepressiva vermieden werden.

Baclofen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Baclofen besteht das Risiko eines erniedrigten Muskeltonus.

Anticholinergika

Bei gleichzeitiger Verabreichung anderer Substanzen, die wie Trimipramin ebenfalls anticholinerg wirken, ist mit einer Verstärkung unerwünschter peripherer Effekte (z.B. dem Auftreten von Harnverhalt, akutem Glaukom, Verstopfung und Mundtrockenheit für atropinartige Substanzen, wie z.B. Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid, Trosopiumchlorid und Butylscopolamin) und zentraler Effekte (insbesondere Delir) zu rechnen.

Sympathomimetika

Die Wirksamkeit sympathomimetischer Amine (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin parenteral zur systemischen Wirkung) kann durch gleichzeitige Gabe von Trimipramin verstärkt werden: paroxysmaler Bluthochdruck, gegebenenfalls mit ventrikulärer Arrhythmie.

Hier sei besonders hingewiesen auf vasoconstringierende Zusätze bei Lokalanästhetika. Subkutan oder gingival injiziertes Adrenalin zur lokalen Blutstillung kann zu paroxysmalem Bluthochdruck, gegebenenfalls mit ventrikulärer Arrhythmie, führen. Die Dosis sollte begrenzt werden, z.B. weniger als 0,1 mg Adrenalin in 10 Minuten oder 0,3 mg in einer Stunde bei Erwachsenen.

MAO-Hemmer

Irreversible MAO-Hemmer sind mindestens 14 Tage vor Beginn der Therapie mit Trimipramin abzusetzen. Eine zusätzliche Gabe von reversiblen MAO-Hemmern ist bei therapieresistenten Depressionen im Einzelfall unter Beachtung aller notwendigen Vorsichtsmaßnahmen und bei langsamer Dosissteigerung möglich.

Nicht selektive MAO-Hemmer sollten wegen des großen Risikos hypotensiver und hypertensiver Effekte (die allerdings nicht gut dokumentiert sind) nicht mit trizyklischen Antidepressiva kombiniert werden.

Serotonerge Wirkstoffe

Bei gleichzeitiger oder vorausgegangener Anwendung von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, wie z.B. Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin, kann es durch Substratkonkurrenz zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen beider Antidepressiva kommen. Eine gleichzeitige Anwendung erfordert eine verstärkte medizini-

sche Überwachung und gegebenenfalls eine Dosisreduktion von Trimipramin bzw. des Serotonin-Wiederaufnahmehemmers.

Beim Wechsel von einer Fluoxetin-Behandlung zu trizyklischen Antidepressiva sollte die Anfangsdosis wegen der langen Halbwertszeit von Fluoxetin und seines Metaboliten vorsichtig gewählt und langsam gesteigert werden.

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 Serotoninsyndroms führen (siehe Abschnitt 4.4).

Buprenorphin/Serotoninsyndrom

Trimipramin sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit Buprenorphin mit Vorsicht angewendet werden, da das Risiko eines Serotoninsyndroms, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).

Antihypertensiva

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Antihypertensiva (ohne Clonidin und verwandte Verbindungen) kann deren antihypertensive Wirkung verstärkt werden und es besteht ein erhöhtes Risiko für orthostatische Hypotension.

Wirkstoffe, die das QT-Intervall verlängern

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, Glukokortikoide), zu einer Bradykardie führen (z.B. Betablocker, Diltiazem, Verapamil, Clonidin, Digitalis) oder den hepatischen Abbau von Trimipramin hemmen können (z.B. irreversible MAO-Hemmer, Imidazol-Antimykotika), ist zu vermeiden.

Trimipramin kann die Wirksamkeit von Antiarrhythmika besonders vom Typ IA (z.B. Chinidin) und Typ III (z.B. Amiodaron) verstärken.

Antipsychotika

Bei einer Kombinationstherapie mit Antipsychotika kann es zur Erhöhung der Plasmakonzentration des trizyklischen Antidepressivums kommen.

Cimetidin

Auch bei einer zugleich bestehenden Therapie mit Cimetidin kann die Plasmakonzentration trizyklischer Antidepressiva erhöht werden.

Antiepileptika

Die Dosierung von Antiepileptika ist gegebenenfalls anzupassen, da Trimipramin die Krampfschwelle 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, ist die Dosierung des trizyklischen Antidepressivums einzustellen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Carbamazepin kann es zu generalisierten Krampfanfällen kommen (Erniedrigung der Krampfschwelle durch das Antidepressivum) und zu einer Erniedrigung der Plasmakonzentration des trizyklischen Antidepressivums (aufgrund erhöhter Metabolisierung durch die Leber). Die Patienten sind klinisch zu überwachen und die Dosierungen gegebenenfalls anzupassen.

Trimipramin und Nahrungsmittel

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 schwer löslicher Komplexe mit Trimipramin führt, wie für andere Antidepressiva nachgewiesen wurde.

Ethanol (Alkohol)

Die Alkoholmenge in diesem Arzneimittel kann die Wirkungen anderer Arzneimittel verändern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Trimipramin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien sind hinsichtlich der Reproduktionstoxizität unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Trimipramin wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich, und nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung. Dennoch ist die Aufrechterhaltung eines guten mütterlichen seelischen Gleichgewichts während der Schwangerschaft wünschenswert. Wenn eine medikamentöse Behandlung erforderlich ist, um dieses Gleichgewicht zu gewährleisten, sollte diese mit einer wirksamen Dosis begonnen bzw. während der gesamten Schwangerschaft fortgesetzt werden, wenn möglich als Monotherapie.

Bei Neugeborenen von Müttern, die am Ende der Schwangerschaft mit trizyklischen Antidepressiva behandelt werden, können in der ersten Lebenswoche Anpassungsschwierigkeiten und Entzugerscheinungen auftreten, wie muskuläre Hypotonie, Reizbarkeit, Zittern und sogar Krampfanfälle, Atemwegserkrankungen (Polypnoe, plötzliche Zyanose und Atemnot) und Magen-Darm-Erkrankungen (Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, Verzögerung der Mekoniumpassage und Blähungen).

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Vorhandensein von Trimipramin in der Muttermilch, zur Milchproduktion oder zu den Auswirkungen auf den gestillten Säugling vor. Physikalisch-chemische Daten deuten jedoch auf eine Exkretion von Trimipramin in die Muttermilch hin. Eine Gefährdung des Säuglings kann nicht ausgeschlossen werden. Unter Abwägung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau muss entschieden werden, ob das Stillen abgebrochen oder die Therapie mit

Trimipramin abgebrochen bzw. auf diese verzichtet wird.

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

Trimipramin hat einen mäßigen bis starken Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Trimipramin kann verschwommenes Sehen verursachen und sedierend wirken. Auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch kann das Reaktionsvermögen so weit verändert werden, dass z.B. die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen werden mit „Nicht bekannt“ angegeben, da sie auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar sind.

Siehe Tabelle auf Seite 4

Bei Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen (z.B. Agranulozytose, zerebrale Krampfanfälle, Thrombozytopenie) ist die Therapie mit Trimipramin AL sofort abzubrechen und es ist eine entsprechende symptomatische Therapie 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

Überdosierungen – meistens im Rahmen von Suizidversuchen – können tödlich verlaufen. Der Patient muss daher so schnell wie möglich intensivmedizinisch behandelt werden.

Symptome der Intoxikation

Herz-Kreislauf-System: QT-Intervall-Verlängerung, AV-Block, Arrhythmie, Vorhofftachykardie, Kamertachykardie bis zu Kammerflimmern, Torsade de pointes, Blutdruckabfall, Kreislaufversagen.

ZNS: Erregungszustände, Halluzinationen, Desorientiertheit, extrapyramidale Symptome, zerebrale Krampfanfälle, Delirium und Koma (anticholinerges Syndrom).

Atemung: Bradypnoe, Atemstillstand.

Therapie von Intoxikationen

Die Behandlung sollte eine symptomatische Behandlung und die Überwachung der Vitalfunktionen, insbesondere der Herz- und Atemfunktion, für mindestens drei bis fünf Tage umfassen.

Sofortige Gabe von Carbo medicinalis. Aufgrund der anticholinergen Wirkung von Tri-

MedDRA-System-organklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Nicht bekannt	Blutbildveränderungen wie Leukopenie bis hin zur Agranulozytose, Thrombopenie und Eosinophilie. Daher sollten unter der Behandlung mit Trimipramin, wie bei anderen trizyklischen Antidepressiva, regelmäßige Laborkontrollen mit Blutbildern durchgeführt werden.
<i>Endokrine Erkrankungen</i>	Nicht bekannt	SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion), Hypoglykämie. Ähnlich wie bei anderen trizyklischen Antidepressiva: eine Erhöhung des Prolaktinspiegels und/oder Galaktorrhö.
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Nicht bekannt	Hyperglykämie. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass bei depressiven Patienten, die trizyklische Antidepressiva einnehmen, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Diabetes mellitus besteht (siehe Abschnitt 4.4).
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Nicht bekannt	Unruhe, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen und Verwirrheitszustände bei älteren Patienten, delirante Syndrome. Ein Umschlagen der Depression in Hypomanie oder Manie. Fälle von suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten während der Therapie mit Trimipramin oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Nicht bekannt	Besonders zu Beginn der Behandlung: Tremor, Benommenheit, Schwindel. Dysarthrie, Parästhesien, Polyneuropathien, Sedierung, Krampfanfälle und extrapyramidale Störungen wie Akathisie, Gangstörungen, Dyskinesien.
<i>Augenerkrankungen</i>	Nicht bekannt	Besonders zu Beginn der Behandlung: Akkommodationsstörungen.
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	Nicht bekannt	Tinnitus.
<i>Herzkrankungen</i>	Nicht bekannt	Besonders zu Beginn der Behandlung: orthostatische Hypotonie, Synkope, Tachykardie. Blutdrucksenkung. Verlängerung des QT-Intervalls im EKG, Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4). In diesen Fällen ist die Behandlung mit Trimipramin abzubrechen. Herzrhythmus- und Reizleitungsstörungen (QRS-Verbreiterung, PR- und QT-Verlängerung, ST-Abflachung, Schenkelblock) (insbesondere bei Überdosierung oder bestehenden Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems).
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Nicht bekannt	Hitzewallungen.
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Nicht bekannt	Allergische pulmonale Symptome in Form einer interstitiellen Pneumonie (z.B. als eosinophiles Lungeninfiltrat) oder Pleuritis.
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Nicht bekannt	Besonders zu Beginn der Behandlung: Mundtrockenheit, Obstipation, Verdauungsstörungen und Übelkeit.
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Nicht bekannt	Als Ausdruck einer Überempfindlichkeit: Reaktionen seitens der Leber- und Gallenwege, die sich meist als vorübergehende Erhöhung von Leberenzymen und des Bilirubins im Serum im Sinne einer zytolytischen oder cholestatischen Hepatitis zeigten. Es sollten regelmäßige Laborkontrollen mit Leberenzymbestimmungen durchgeführt werden.
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	Nicht bekannt	Hautrötung. Bei entsprechender Disposition: Zeichen eines allergischen Geschehens, insbesondere der Haut. Haarausfall.

mipramin kann seine Resorption langsamer und verzögert sein. Daher sollte die Gabe von Aktivkohle fortgesetzt und alle 4 bis 6 Stunden wiederholt werden. Kontrollierte Beatmung und Anwendung eines Schrittmachers. Als Antidot Applikation von Physostigminsalicilat 2 mg langsam i.v. bei Erwachsenen, bei Kindern 0,5–1 mg i.v. Die Injektion kann bei erneutem Auftreten der Vergiftungssymptome wiederholt werden.

Hämodialyse oder Hämo-perfusion sind aufgrund des großen Verteilungsvolumens, der niedrigen Plasmaspiegel und der ausgeprägten Plasmaproteinbindung von Trimipramin nicht wirksam.

Bei ausgeprägter Hypotension oder Schockzustand empfiehlt sich eine entsprechende Volumensubstitution. Auf keinen Fall darf Adrenalin gegeben werden, da es zu einer lebensgefährlichen Verstärkung des Schockzustandes führen kann.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern können Vergiftungserscheinungen bedeutend früher auftreten, ab ca. 2 mg Trimipramin pro kg Körpergewicht.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva, Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer
ATC-Code: N06AA06

Trimipramin wirkt antidepressiv, sedierend und anxiolytisch.

Trimipramin ist nach *In-vitro*-Rezeptorbindungsstudien als atypisches Trizyklikum anzusehen, da es im Gegensatz zu vergleichbaren Substanzen seine Wirkung nicht über eine Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin oder Serotonin entfaltet. Es führt auch nicht zu einer β -down-Regulation adrenerger (postsynaptischer) Rezeptoren. Trimipramin besitzt eine Affinität zu folgenden Rezeptoren:

5-HT₂ > 5-HT₁, D₂ > D₁, α_1 > α_2 , starker H₁-Antagonismus, deutliche Affinität für muskarinische Acetylcholinrezeptoren.

Damit weist das Rezeptorprofil von Trimipramin eine Ähnlichkeit mit anderen atypischen Substanzen (z.B. Clozapin) auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In einer Untersuchung zur Pharmakokinetik von Trimipramin beim Menschen wurden folgende Parameter gemessen:

Nach intravenöser Gabe betrug die Eliminationshalbwertszeit ca. 23 Stunden (oral: 24 Stunden). Das Verteilungsvolumen wurde mit im Mittel 30,9 l/kg und die totale metabolische Clearance mit 15,9 ml/min/kg bestimmt. Die Plasmaproteinbindung von Trimipramin lag bei 94,9% (93,8–96,4%). Nach oraler Gabe wurde der maximale Plasmaspiegel nach ca. 3 Stunden erreicht.

Trimipramin unterliegt einem ausgeprägten Metabolismus. Die vier wichtigsten Metaboliten sind: das Didemethylderivat, das Monodemethylderivat, das Iminodibenzylderivat und das Hydroxyderivat. Pharmakologische Untersuchungen liegen für das Monodemethylderivat und den Trimipramin-Enantiomeren vor. Es ist nicht davon auszugehen,

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Nicht bekannt	In epidemiologischen Studien, die hauptsächlich mit Patienten durchgeführt wurden, die 50 Jahre oder älter waren, wurde bei denen, die mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (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.
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Nicht bekannt	Miktionsstörungen, Harnverhalt.
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Nicht bekannt	Makromastie, sexuelle Funktionsstörungen.
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Nicht bekannt	Besonders zu Beginn der Behandlung: Müdigkeit. Gewichtszunahme, Schwitzen.

dass diese signifikant zur Trimipramin-Wirkung beitragen.

Die Metabolisierungswege sind: verschiedene Hydroxylierungen und Konjugationen, Demethylierungen, Entalkylierungen, Desaminierungen und Veränderungen am Ring-system.

Trimipramin wird in Form seiner Metaboliten hauptsächlich über die Niere ausgeschieden. Etwa 10% der eingenommenen Substanzmenge werden in unveränderter Form renal eliminiert.

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

Es gibt Hinweise dafür, dass bei einem Defekt des Enzyms Cytochrom P₄₅₀ 2D6 die Pharmakokinetik verändert wird. Die Plasmahalbwertszeit wird stark erhöht, während Clearance und Verteilungsvolumen reduziert werden.

Bioverfügbarkeit

Aufgrund des ausgeprägten *First-Pass*-Effekts beträgt die absolute Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe durchschnittlich 41,4%. Dabei lagen die Einzelwerte zwischen 17,8% und 62,7%.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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-exponier-

ten Tieren eine erhöhte Totgeburtenrate und eine geringere Anzahl an Würfen gefunden. Es ist nicht untersucht, ob Trimipramin die männliche oder weibliche Fertilität beeinträchtigt.

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol 96 %, Natriumdodecylsulfat, Pfefferminzöl, Polysorbat 80 (E 436), Gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Nach Anbruch ist Trimipramin AL bei sachgerechter Aufbewahrung 12 Monate haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Flasche fest verschlossen halten.

Die Flasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflaschen mit Tropfer und kindergesichertem Verschluss.

Originalpackung mit 30 ml, 50 ml, 60 ml (2 x 30 ml) und 90 ml (3 x 30 ml) Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

73168.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
13. Oktober 2008

Datum der Erteilung der letzten Verlängerung der Zulassung:
18. Juni 2013

10. Stand der Information

Juni 2025

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin