

Trimipramin - 1 A Pharma[®]

40 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung



FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trimipramin - 1 A Pharma 40 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

1 Tropfen entspricht 1 mg Trimipramin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Trimipramin - 1 A Pharma enthält 960 mg Alkohol (Ethanol) pro maximaler Einzeldosis von 400 Tropfen, entsprechend 96 mg Ethanol pro 1 ml Lösung. Enthält Pfefferminzöl.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Klare, farblose bis gelbliche Lösung mit charakteristischem Geruch nach Pfefferminzöl.

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 bis 50 mg Trimipramin pro Tag** und, falls erforderlich, anschließend langsamer Dosissteigerung.

Bei **mittelgradigen depressiven Zuständen** beträgt die tägliche Dosis 100 bis 150 mg Trimipramin, bei **schweren depressiven Zuständen** 300 bis 400 mg Trimipramin.

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.

Kinder und Jugendliche

Trimipramin - 1 A Pharma sollte nicht zur Behandlung von Depressionen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere und gebrechliche Patienten, Hypertoniker, blutdrucklabile Patienten und Arteriosklerotiker sollten nur mäßige orale Dosen in größeren Abständen einnehmen.

Bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz ist die Dosis sorgfältig anzupassen (siehe 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.

Trimipramin - 1 A Pharma[®]

40 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung



Art der Anwendung

Trimipramin - 1 A Pharma wird mit einem halben Glas Wasser verdünnt und unmittelbar danach, während oder nach den Mahlzeiten, eingenommen.

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

Trimipramin - 1 A Pharma darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere trizyklische Antidepressiva oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei akuter Alkohol-, Hypnotika-, Analgetika- und Psychopharmakaintoxikation
- bei akuten Delirien
- bei unbehandeltem Engwinkelglaukom
- bei Harnentleerungsstörungen, wie Harnverhalt oder Prostatahyperplasie mit Restharnbildung
- bei kürzlich aufgetretenem Herzinfarkt
- bei Pylorusstenose
- bei paralytischem Ileus
- bei gleichzeitiger Einnahme von irreversiblen MAO-Hemmern

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Trimipramin - 1 A Pharma darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei

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

QT-Intervall-Verlängerung

Wie andere trizyklische Antidepressiva kann Trimipramin dosisabhängig das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.8). Trimipramin - 1 A Pharma darf daher nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls wie

- Bradykardie
- angeborenem langen QT-Syndrom oder anderen klinisch signifikanten kardialen Störungen (insbesondere koronarer Herzkrankheit, Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien)
- gleichzeitiger 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 (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.

Trimipramin - 1 A Pharma[®]

40 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung



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

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

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.

Serotonin-Syndrom

Ein Serotonin-Syndrom, 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 Dosisverringerung in Erwägung gezogen werden, wenn ein Serotonin-Syndrom auftritt.

Hinweise

Während die beruhigende, dämpfende Wirkung von Trimipramin meist unmittelbar in den ersten Stunden einsetzt, ist die stimmungsaufhellende, 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 eine vorübergehende symptomatische Behandlung erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Trimipramin - 1 A Pharma 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

Trimipramin - 1 A Pharma[®]

40 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung



ist Trimipramin in allen Altersgruppen mit einem Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen verbunden (siehe Abschnitt 4.8). 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 hochdosierter Langzeittherapie, regelmäßig kardiologisch kontrolliert werden, da diese Substanzklasse das Risiko für das Auftreten von Tachykardie, Hypotonie und chinidin-ähnlichen Effekten erhöht.

Bei älteren Patienten mit Störungen des Stoffwechsels, der Nieren-, Leber- oder der Herzfunktion sind vor und während der Therapie mit Trimipramin - 1 A Pharma entsprechende Kontrolluntersuchungen durchzuführen und die Dosierung ist entsprechend anzupassen. Insbesondere sollten eine niedrige Anfangsdosierung mit anschließender langsamer Dosissteigerung und eine niedrige Erhaltungsdosis gewählt werden.

Trimipramin - 1 A Pharma enthält Ethanol (Alkohol), Pfefferminzöl (Menthol) und Natrium

Die Menge in 400 Tropfen dieses Arzneimittels (maximale Einzeldosis) entspricht 24 ml Bier oder 10 ml Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro maximaler Einzeldosis von 400 mg (entsprechend 10 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, Trosipiumchlorid 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 - 1 A Pharma verstärkt werden: paroxysmaler Bluthochdruck, gegebenenfalls mit ventrikulärer Arrhythmie.

Trimipramin - 1 A Pharma[®]

40 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung



Hier sei besonders auf vasokonstringierende Zusätze bei Lokalanästhetika hingewiesen. 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 einer 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-Wiederaufnahme-Hemmern (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 medizinische 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 SSRIs, SNRIs, MAO-Hemmern, Lithium, Triptanen, Tramadol, Linezolid, L-Tryptophan, Präparaten mit Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) kann zum Auftreten eines Serotonin-Syndroms 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, Malariamittel, 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 ggf. anzupassen, da Trimipramin die Krampfschwelle erniedrigen kann und mit einer erhöhten Krampfbereitschaft zu rechnen ist. Diese Patienten sind klinisch zu überwachen.

Trimipramin - 1 A Pharma[®]

40 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung



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 (Erniedrigung der Krampfschwelle durch das Antidepressivum) und zu einer Erniedrigung der Plasmakonzentration des trizyklischen Antidepressivums (aufgrund erhöhter Metabolisierung durch die Leber) kommen. Die Patienten sind klinisch zu überwachen und die Dosierungen ggf. anzupassen.

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

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 Wirkungsminde rung durch Bildung schwerlöslicher Komplexe mit Trimipramin führt, wie für andere Antidepressiva nachgewiesen wurde.

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 Entzugserscheinungen auftreten, wie muskuläre Hypotonie, Reizbarkeit, Zittern und sogar Krampf-anfälle, 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.

Trimipramin - 1 A Pharma[®]

40 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung



Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
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.
Endokrine Erkrankungen
SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion), Hypoglykämie. Ähnlich wie bei anderen trizyklischen Antidepressiva: eine Erhöhung des Prolaktinspiegels und/oder Galaktorrhö
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
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).
Psychiatrische Erkrankungen
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).
Erkrankungen des Nervensystems
Besonders zu Beginn der Behandlung: Tremor, Benommenheit, Schwindel
Dysarthrie, Parästhesien, Polyneuropathien, Sedierung, Krampfanfälle und extrapyramidale Störungen wie Akathisie, Gangstörungen, Dyskinesien
Augenerkrankungen
Besonders zu Beginn der Behandlung: Akkommodationsstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Tinnitus
Herzkrankungen
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)
Gefäßerkrankungen
Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums
Allergische pulmonale Symptome in Form einer interstitiellen Pneumonie (z. B. als eosinophiles Lungeninfiltrat) oder Pleuritis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Besonders zu Beginn der Behandlung: Mundtrockenheit, Obstipation, Verdauungsstörungen und Übelkeit
Leber- und Gallenerkrankungen
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.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Hautrötung
Bei entsprechender Disposition: Zeichen eines allergischen Geschehens, insbesondere der Haut
Haarausfall
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen
In epidemiologischen Studien, die hauptsächlich mit Patienten durchgeführt wurden, die 50 Jahre oder älter waren, wurde bei denen, die mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRIs) oder trizyklischen Antidepressiva (TCAs) behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Knochenbrüchen beobachtet. Der Mechanismus, der zu diesem Risiko führt, ist nicht bekannt.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Miktionsstörungen, Harnverhalt

Trimipramin - 1 A Pharma[®]

40 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung



Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Makromastie, sexuelle Funktionsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Besonders zu Beginn der Behandlung: Müdigkeit Gewichtszunahme, Schwitzen

Bei Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen (z. B. Agranulozytose, zerebrale Krampfanfälle, Thrombozytopenie) ist die Therapie mit Trimipramin - 1 A Pharma 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: <https://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, Vorhoftachykardie, Kammertachykardie bis zu Kammerflimmern, Torsade de pointes, Blutdruckabfall, Kreislaufversagen

Zentralnervensystem

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

Atmung

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 Trimipramin 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 Physostigminsalicylat (Köhler) 2 mg langsam i. v. bei Erwachsenen, bei Kindern 0,5 bis 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.

Trimipramin - 1 A Pharma[®]

40 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung



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:

$5\text{-HT}_2 > 5\text{-HT}_1$, $D_2 > D_1$, $\alpha_1 > \alpha_2$, starker H_1 -Antagonismus, deutliche Affinität für muskarinische Acetylcholin-rezeptoren.

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 bis 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 Didemethyl-derivat, das Monodemethylderivat, das Iminodibenzylderivat und das Hydroxyderivat. Pharmakologische Untersuchungen liegen für das Monodemethylderivat und die Trimipramin-Enantiomeren vor. Es ist nicht davon auszugehen, dass diese signifikant zur Trimipramin-Wirkung beitragen.

Die Metabolisierungswege sind: verschiedene Hydroxylierungen und Konjugationen, Demethylierungen, Entalkylierungen, Desaminierungen und Veränderungen am Ringsystem.

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-exponierten Tieren eine erhöhte Totgeburtensrate 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. Diese Substanzen haben daher das Potenzial zur Auslösung bestimmter Formen von Kammerherzrhythmusstörungen (Torsade de pointes). Für Trimipramin gibt es bisher keine Untersuchungen dazu.

Trimipramin - 1 A Pharma[®]

40 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung



6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Polysorbat 80
- Natriumdodecylsulfat
- Ethanol 96 %
- Pfefferminzöl
- gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach dem Öffnen ist die Lösung 12 Monate haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Behältnis fest verschlossen halten.

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche mit PE-Tropfeinsatz und kindergesichertem PP-Schraubverschluss.

Packungsgrößen: 30 ml, 50 ml und 90 ml (3x 30 ml) Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

1 A Pharma GmbH

Industriestraße 18

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-3030

E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

61363.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/LETZTEN VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Mai 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Juni 2013

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig