



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Herphonal 25 mg
Filmtablette

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 34,86 mg Trimipraminmaleat (entsprechend 25 mg Trimipramin)

Enthält u. a. Lactose-Monohydrat.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette
Weiße, runde Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.

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

Es wird folgende Dosierung empfohlen:
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.

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.

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. Hierfür stehen auch Präparate mit einer höheren Dosisstärke zur Verfügung.

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

Art der Anwendung:

Herphonal 25 mg 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.

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

Dauer der Anwendung:

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.

Bei depressiven Erkrankungen sollte nach Rückbildung der depressiven Symptomatik die Behandlung eventuell mit einer verringerten Dosis für 4–6 Monate (max. 12 Monate) – in Abhängigkeit vom Grad der Sedierung – weitergeführt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Herphonal 25 mg darf nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Trimipramin, einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels oder anderen trizyklischen Antidepressiva
- akuter Alkohol-, Hypnotika-, Analgetika- und Psychopharmakaintoxikation
- akuten Delirien
- gleichzeitiger Behandlung mit MAO-Hemmern
- unbehandeltem Engwinkelglaukom
- Harnentleerungsstörungen, wie akutem Harnverhalt oder Prostatahyperplasie mit Restharnbildung
- Pylorusstenose
- paralytischem Ileus
- Kindern unter 14 Jahren
- Schwangerschaft und Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Herphonal 25 mg darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- Prostatahyperplasie ohne Restharnbildung
- schweren Leber- oder Nierenschäden
- erhöhter Krampfbereitschaft (z. B. bei Epilepsie, Hirnschäden, Alkoholismus)
- Störungen der Blutbildung
- Hypokaliämie
- Bradykardie
- angeborenem langen QT-Syndrom oder anderen klinisch signifikanten kardialen Störungen (insbesondere koronare Herzkrankheiten, Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien)
- gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall im EKG verlängern oder eine Hypokaliämie hervorrufen können (siehe Abschnitt 4.5)

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung:

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

siko 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 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.

In Abhängigkeit vom jeweiligen Risiko (Auftrittswahrscheinlichkeit der Nebenwirkung und Risikolage des Patienten) sind in regelmäßigen Abständen Kontrollen von Blutdruck, EKG, Blutbild, Leberfunktion und ggf. EEG vorzunehmen.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren:
Herphonal 25 mg 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 (siehe auch Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

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

Bei älteren Patienten mit Störungen des Stoffwechsels, der Nieren-, Leber- oder der Herzfunktion sind vor und während der Therapie mit Herphonal 25 mg entsprechende Kontrolluntersuchungen durchzuführen und die Dosierung entsprechend anzupassen.

Insbesondere sollte eine niedrige Anfangsdosierung mit anschließender langsamer



Dosissteigerung und eine niedrige Erhaltungsdosis gewählt werden.

Bei Epileptikern oder Verdacht auf Epilepsie sollte die gleichzeitige Verabreichung eines Antikonvulsivums erwogen werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Herphonal 25 mg nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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. MAO-Hemmer, Imidazol-Antimykotika) ist zu vermeiden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Serotonin-Rückaufnahme-Hemmstoffen (z.B. Fluvoxamin, Fluoxetin, Paroxetin), 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.

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.

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 I a (z.B. Chinidin) und Typ III (z.B. Amiodaron), kann durch Trimipramin verstärkt werden.

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.

Bei Gabe von Valproinsäure sind die Patienten klinisch zu überwachen und falls

erforderlich die Dosierung des trizyklischen Antidepressivums einzustellen.

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

Herphonal 25 mg 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.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Herphonal 25 mg ist in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert, da keine ausreichenden Erfahrungen dafür vorliegen und begrenzte Untersuchungen an Tieren Hinweise auf Schädigungen der Nachkommenschaft (Embryoletalität und Missbildungen) gezeigt haben (siehe 5.3). Nach der Geburt wurden, insbesondere nach Verabreichung höherer Dosen von Antidepressiva vor der Geburt, Entzugs- bzw. Absetzungserscheinungen beim Neugeborenen beobachtet.

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 soweit verändern, dass z. B. die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße 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 den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Sehr häufig können vor allem zu Beginn der Behandlung

- Mundtrockenheit,
- Müdigkeit,
- Kopfschmerzen,
- orthostatische Dysregulationen,
- Hypotonie,
- Tachykardie,

- Akkommodationsstörungen,
- Tremor,
- Benommenheit,
- Schwindel,
- Schwitzen,
- Obstipation,
- Verdauungsstörungen und Übelkeit,
- Gewichtszunahme,
- meist passagere Anstiege der Leberenzymaktivitäten (Transaminasen) auftreten.

Häufig treten

- Miktionsstörungen,
- innere Unruhe,
- Schlafstörungen,
- Durstgefühl,
- Hautausschläge und
- sexuelle Funktionsstörungen auf.

Gelegentlich kommt es zum Auftreten von

- Verwirrheitszuständen und anderen deliranten Syndromen,
- Kollapszuständen,
- paralytischem Ileus,
- Harnverhaltung,
- Blutbildveränderungen wie Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Eosinophilie,
- Galaktorrhoe,
- Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion,
- Leberfunktionsstörungen,
- Ikterus,
- Haarausfall,
- Tinnitus,
- Hypoglykämie,
- Parästhesien.

Während der Behandlung mit trizyklischen 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.

Selten

- allergischer Alveolitis mit und ohne Eosinophilie sind bekannt geworden.
- allergische Reaktionen der Haut können auftreten.

Sehr selten können durch Trimipramin

- Agranulozytose,
- cerebrale Krampfanfälle,
- motorische Störungen (Akathisie, Dyskinesien),
- Polyneuropathien oder
- Glaukomanfälle ausgelöst werden.

Weitere mögliche Nebenwirkungen, deren Häufigkeit nicht ableitbar ist:

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 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Herzerkrankungen

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

Psychiatrische Erkrankungen

Bei älteren Patienten und bei Patienten mit einem hirnorganischen Psychosyndrom ist die mögliche Provokation eines pharmakogenen Delirs zu bedenken.

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.

Ein Umschlagen der Depression in Hypomanie oder Manie ist möglich.

Beim Auftreten einer manischen Verstärkung oder allergischer Hautreaktionen ist Trimipramin jedoch sofort abzusetzen. Das gleiche gilt für das Auftreten akut produktiver Symptome bei der Behandlung depressiver Syndrome im Verlauf schizophrener Erkrankungen.

Da die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von cerebralen Anfällen dosisabhängig ist, sollten die empfohlenen Höchstdosen insbesondere bei Risikogruppen nicht überschritten werden.

Absetzphänomene wie Unruhe, Schweißausbrüche, Übelkeit, Erbrechen und Schlafstörungen können bei einem plötzlichen Therapieabbruch einer längerfristigen hochdosierten Behandlung mit Trimipramin auftreten.

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 z.B. Unwohlsein, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Angst, Unruhe, erhöhte Reizbarkeit auftreten.

4.9 Überdosierung

Überdosierung führt zur Verstärkung zahlreicher Nebenwirkungen, wobei insbesondere atemungshemmende 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 der 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, extrapyramidal-motorische Störungen, Krämpfe, Koma (anticholinerges Syndrom).

Atemsystem:

Bradypnoe bis zu Atemstillstand

Therapie von Intoxikationen:

So rasch wie möglich ist eine intensivmedizinische Behandlung einzuleiten.

Magenspülungen, gefolgt von wiederholter Gabe von Aktivkohle, sind meist aussichtsreich.

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: Trizyklisches Antidepressivum

ATC-Code: N06AA06

Trimipramin gehört zu den trizyklischen 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).

Es gibt Hinweise darauf, dass Trimipramin im Gegensatz zu anderen trizyklischen Antidepressiva den REM-Schlaf bei verbesserter Schlafkontinuität nicht beeinträchtigt.

Auf Grund dieser fehlenden, für andere trizyklischen 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

Trimipramin wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. 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 Plasmaeiweißbindung unterliegt großen interindividuellen Schwankungen. Sie kann bis zu 95 % betragen.

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 Elimination der Metaboliten erfolgt hauptsächlich renal. Etwa 10 % des Trimipramins werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

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

Die Bioäquivalenz von Herphonal 25 mg im Vergleich zu einem Referenzpräparat wurde im Jahr 1994 in einem cross-over Versuch an 16 Probanden (8 männlich, 8 weiblich) mit einer Einzeldosis von 50 mg bestimmt.

Für Herphonal 25 mg wurde die $AUC_{0-\infty}$ mit 310 ng/ml · h ermittelt. Der c_{max} -Wert wurde mit 31,3 ng/ml bestimmt. t_{max} wurde nach ca. 2 h erreicht.

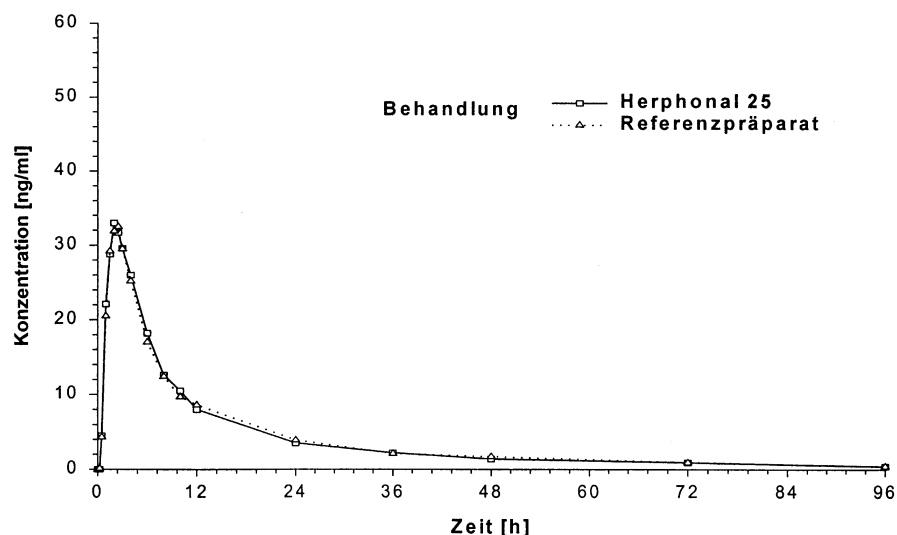
Siehe Abbildung auf Seite 4

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Eine eingeschränkte Mutagenitätsprüfung mit Trimipramin ergab keine Hinweise auf ein mutagenes Potential. Eine Studie zum kanzerogenen Potential 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 Totgeburt rate 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 Herz verantwortlich. Die Substanzen haben daher das Potential zur Auslösung bestimmter Formen von Kammerherzrhythmusstörungen (Torsades de Pointes). Für Trimipramin gibt es bisher keine Untersuchungen dazu.



6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Povidon K 25, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Macrogol 6000, Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Art des Behältnisses:

Durchdrückpackung aus PVC/Aluminium-Folie

Packungsgrößen:

Packung zu 20 Filmtabletten N 1

Packung zu 50 Filmtabletten N 2

Packung zu 100 Filmtabletten N 3

Klinikpackung zu 200 (10 × 20) Filmtabletten

Klinikpackung zu 1000 (10 × 100) Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Temmler Pharma GmbH & Co. KG
Temmlerstraße 2
35039 Marburg

Postfach 2269
35010 Marburg

Telefon: (06421) 494-0
Telefax: (06421) 494-201

8. Zulassungsnummer

3000666.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

06.07.2004

10. Stand der Information

Juni 2010

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin