

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Trimipramin-ratiopharm® 25 mg
Tabletten*
*Trimipramin-ratiopharm® 100 mg
Tabletten*

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

*Trimipramin-ratiopharm® 25 mg
Tabletten*

Jede Tablette enthält 25 mg Trimipramin als Trimipraminmaleat.

*Trimipramin-ratiopharm® 100 mg
Tabletten*

Jede Tablette enthält 100 mg Trimipramin als Trimipraminmaleat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

*Trimipramin-ratiopharm® 25 mg
Tabletten*

Weiß, runde Tablette.

*Trimipramin-ratiopharm® 100 mg
Tabletten*

Weiß, runde Tablette mit kreuzförmiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Hälften und gleiche Viertel geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

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.

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.

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

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.

Art und Dauer der Anwendung

Trimipramin-ratiopharm® Tabletten werden unterkaut mit Flüssigkeit während oder nach den Mahlzeiten eingenommen.

Klinischen Erfahrungen entsprechend, ist eine Behandlung mit Trimipramin über einen Zeitraum von etwa 4–6 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-ratiopharm® darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen Trimipramin, 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,
- in der Schwangerschaft und Stillzeit.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-
sichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Trimipramin-ratiopharm® darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden:

- bei Prostatahyperplasie ohne Restharnbildung,
- bei erhöhter Krampfbereitschaft (Epilepsie),
- bei schweren Leber- oder Nierenschäden (siehe 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),
- bei Hypokaliämie,

- bei Bradykardie,
- bei angeborenem langem QT-Syndrom oder anderen klinisch signifikanten kardialen Störungen (insbesondere koronare Herzkrankheit, Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien),
- bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall im EKG verlängern oder eine Hypokaliämie hervorrufen können (siehe Abschnitt 4.5).

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

Beim Auftreten einer manischen Verstimmung muss Trimipramin abgesetzt und eine geeignete Behandlung durchgeführt werden.

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

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 vorübergehende symptomatische Behandlung erforderlich sein.

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 einnehmen, 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.

Kinder und Jugendliche

Trimipramin 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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.

Wegen der beeinträchtigten Aufmerksamkeit kann dies eine Gefahr beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen sein. Bei gleichzeitiger Anwendung von Baclofen besteht das Risiko eines erniedrigten Muskeltonus.

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

Die Wirksamkeit sympathomimetischer Amine (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin parenteral zur systemischen Wirkung) kann durch gleichzeitige Gabe von Trimipramin verstärkt werden: paroxysmaler Bluthoch-

druck, gegebenenfalls mit ventrikulärer Arrhythmie.

Hier sei besonders hingewiesen auf vaso-konstringierende 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 vom irreversiblen Hemmtyp 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.

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 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.

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.

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. 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.

Bei einer Kombinationstherapie mit Neuroleptika kann es zur Erhöhung der Plasmakonzentration des trizyklischen Antidepressivums kommen. Auch bei einer zugleich bestehenden Therapie mit Cimetidin kann die Plasmakonzentration trizyklischer Antidepressiva erhöht werden.

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

4.6 Fertilität, 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 (siehe Abschnitt 5.3). 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

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. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

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

Störungen des Blutes:

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 Störungen:

SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion), Hypoglykämie. Ähnlich wie bei anderen trizyklischen Antidepressiva: eine Erhöhung des Prolaktinspiegels sowie die Entwicklung einer Gynäkomastie bzw. einer Galaktorrhö, sexuelle Funktionsstörungen.

Psychiatrische Störungen:

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).

Störungen des Nervensystems:

Besonders zu Beginn der Behandlung: Tremor, Benommenheit, Schwindel, Dysarthrie, Parästhesien, Polyneuropathien, Krampfanfälle und extrapyramidale Störungen wie Akathisie, Gangstörungen, Dyskinesien.

Störungen am Auge:

Besonders zu Beginn der Behandlung: Akkommodationsstörungen.

Störungen am Ohr:

Tinnitus

Störungen des Herz-Kreislauf-Systems:

Besonders zu Beginn der Behandlung: orthostatische Hypotonie, Synkope, Tachykardie, Blutdrucksenkung, Verlängerung des QT-Intervalls im EKG. 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).

Störungen der Atemwege und des Brustraums:

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

Störungen des Gastrointestinaltrakts:

Besonders zu Beginn der Behandlung: Mundtrockenheit, Obstipation, Verdauungsstörungen und Übelkeit.

Störungen von Leber und Galle:

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.

Störungen der Haut:

Hautrötung. Bei entsprechender Disposition: Zeichen eines allergischen Geschehens, insbesondere der Haut. Haarausfall.

Störungen an den Knochen:

In epidemiologischen Studien, die hauptsächlich mit Patienten durchgeführt wurden, die 50 Jahre oder älter waren, wurde bei denen, die mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (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.

Störungen der Nieren und Harnwege:

Miktionsstörungen, Harnverhalt.

Allgemeine Störungen:

Besonders zu Beginn der Behandlung: Müdigkeit, Gewichtszunahme, Schwitzen.

Bei Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen (z. B. Agranulozytose, zerebrale Krampfanfälle, Thrombozytopenie) ist die Therapie mit Trimipramin 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

Bei Überdosierungen – meistens im Rahmen von Suizidversuchen – kann es zu lebensbedrohlichen Zuständen kommen. Der Patient muss daher so schnell wie möglich intensivmedizinisch behandelt werden.

a) Symptome der Intoxikation**Herz-Kreislauf-System:**

AV-Block, Arrhythmie, Vorhofftachykardie, Kammertachykardie bis zu Kammerflimmern, Blutdruckabfall, Kreislaufversagen.

ZNS:

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

Atemung:

Bradypnoe, Atemstillstand.

b) Therapie von Intoxikationen

Sofortige Magenspülung und Gabe von Carbo medicinalis. Kontrollierte Beatmung und Anwendung eines Schrittmachers. Als Antidot Applikation von Physostigminsalicylat (Köhler) 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 wenig wirksam.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva, nicht-selektive 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 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 Iminodibenzyl-derivat und das Hydroxyderivat. Pharmakologische Untersuchungen liegen für das Monodemethylderivat und den 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} , $t_{1/2}$, AUC deutlich erhöht. Dies trifft auch für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zu.

Es gibt Hinweise dafür, dass bei einem Defekt des Enzyms Cytochrom-P₄₅₀ II D₆ 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 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 (Torsades de pointes). Für Trimipramin gibt es bisher keine Untersuchungen dazu.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Vorverkleisterte Stärke
 Mikrokristalline Cellulose
 Hochdisperses Siliciumdioxid
 Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

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

Blisterpackung (PVC/Aluminium)

Packung mit 20 Tabletten
 Packung mit 50 Tabletten
 Packung mit 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
 Graf-Arco-Str. 3
 89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Trimipramin-ratiopharm® 25 mg
Tabletten
 66247.00.00

Trimipramin-ratiopharm® 100 mg
Tabletten
 66249.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 11. September 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 18. Juni 2013

10. STAND DER INFORMATION

August 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Trimipramin-ratiopharm® Tabletten

Für *Trimipramin-ratiopharm® 25 mg Tabletten* wurde keine aktuelle Bioverfügbarkeitsstudie durchgeführt.

Für *Trimipramin-ratiopharm® 100 mg Tabletten* wurde im Jahr 2001 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 23 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie sind auf *Trimipramin-ratiopharm® 25 mg Tabletten* übertragbar.

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von *Trimipramin* nach Einmalgabe von einer Tablette *Trimipramin-ratiopharm® 100 mg Tabletten* bzw. Referenzpräparat:

| | <i>Trimipramin-ratiopharm® 100 mg Tabletten</i> (MW ± SD) | Referenzpräparat (MW ± SD) |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| C_{\max} [µg/ml] | 73,39 ± 48,9 | 62,12 ± 34,37 |
| t_{\max} [h] | 2,46 ± 1,15 | 2,67 ± 1,04 |
| $AUC_{0-\text{last}}$ [h × µg/ml] | 790,41 ± 588,89 | 741,78 ± 492,45 |

C_{\max} maximale Plasmakonzentration
 t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

$AUC_{0-\text{last}}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

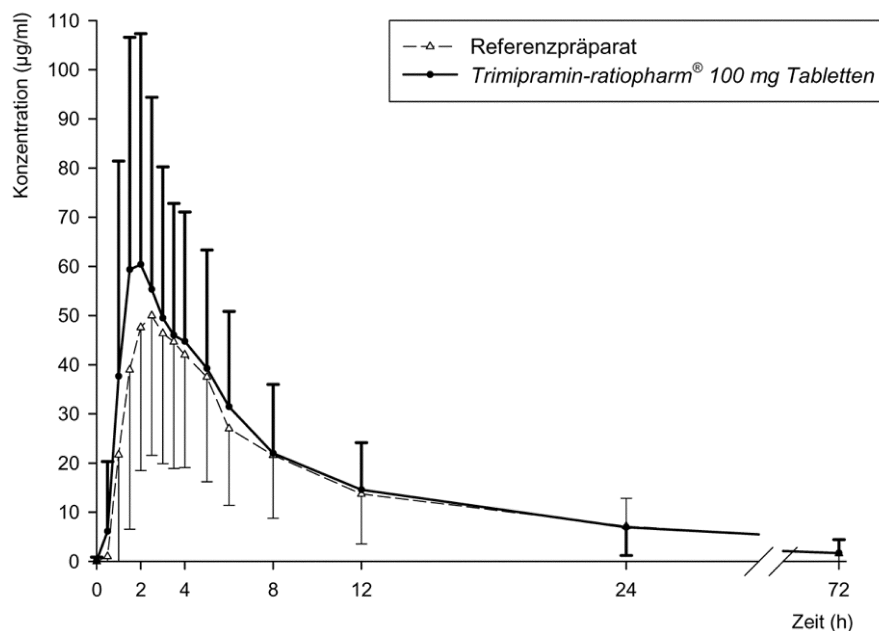
SD Standardabweichung

Siehe Abbildung

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Trimipramin-ratiopharm® 100 mg Tabletten* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 106,6 % für Trimipramin (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

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



Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von *Trimipramin* nach Einmalgabe von einer Tablette *Trimipramin-ratiopharm® 100 mg Tabletten* bzw. Referenzpräparat.