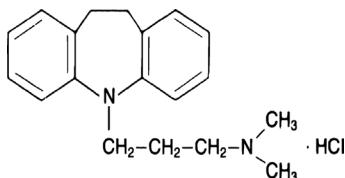


## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Tofranil® 25, überzogene Tabletten

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Die Wirksubstanz hat folgende Strukturformel und Bezeichnung:



Imipraminhydrochlorid

Das Molekulargewicht beträgt 316,87

1 überzogene Tablette Tofranil® 25 enthält: 25 mg Imipraminhydrochlorid

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

überzogene Tablette

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

- Depressive Syndrome unabhängig von ihrer nosologischen Einordnung
- Langfristige Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes
- Zur Behandlung von Enuresis (ab einem Alter von 5 Jahren und Ausschluss organischer Ursachen) und Pavor nocturnus im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes

### 4.2 Dosierung,

#### Art und Dauer der Anwendung

Dosierung und Dauer der Anwendung müssen der individuellen Reaktionslage, dem Anwendungsgebiet und der Schwere der Erkrankung angepasst werden.

Zu Beginn ist die Dosis schrittweise so lange innerhalb des erlaubten Dosisbereichs zu steigern, bis der Patient auf die Behandlung anspricht. Danach ist durch langsame Dosisreduktion die Erhaltungsdosis festzulegen. Hierbei gilt, dass zwar bei einem Ansprechen des Patienten die Dosis so klein wie möglich gehalten werden sollte, dass auf der anderen Seite aber bei einem Nichtansprechen der zur Verfügung stehende Dosierungsbereich ausgenutzt werden sollte. Zu Behandlungsende muss die Dosis schrittweise verringert werden.

#### Erwachsene (nicht-geriatrische Fälle)

Die mittlere Tagesdosis für erwachsene Patienten liegt im ambulanten Bereich für alle Anwendungsgebiete bei 50 mg bis 150 mg Imipraminhydrochlorid. Unter stationären Bedingungen kann die Tagesdosis auf bis zu 300 mg Imipraminhydrochlorid, verteilt auf mehrere Einzelgaben, gesteigert werden, wobei der Einsatz der Höchstdosis in der Regel nur bei Patienten mit depressiven Syndromen erforderlich ist.

#### Geriatrische Patienten

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

#### Kinder

Bei depressiven Syndromen im Kindesalter, Enuresis und Pavor nocturnus wird Imipraminhydrochlorid in einer Tagesdosis von 20 mg bei 5- bis 8-Jährigen und 20 mg bis 50 mg bei 9- bis 14-Jährigen eingesetzt, ab einem Alter von 15 Jahren beträgt die Tagesdosis 50 mg bis 80 mg. Alternativ werden für Kinder Tagesdosen von 1 mg bis 2 mg/kg Körpergewicht eingesetzt, die im Einzelfall im stationären Bereich unter EKG-Kontrolle auf 5 mg/kg Körpergewicht gesteigert werden können. Allgemein sollten wegen möglicher kardiotoxischer Effekte Tagesdosen von 2,5 mg/kg Körpergewicht jedoch nicht überschritten werden.

Bei depressiven Syndromen und Pavor nocturnus wird die Dosis möglichst über den Tag verteilt. Bei Enuresis empfiehlt es sich dagegen, die Gesamtdosis am frühen Abend einnehmen zu lassen oder bei frühem Einnässen die Einnahme nachmittags bzw. aufgeteilt auf Nachmittag und Abend vorzunehmen.

Erfahrungen mit Kindern unter 5 Jahren liegen nicht vor.

Zu Beginn der Behandlung erhalten erwachsene Patienten 2-mal täglich 1 überzogene Tablette Tofranil® 25 (entsprechend 50 mg Imipraminhydrochlorid/Tag). Die Dosis kann im Verlauf von mehreren Tagen stufenweise auf bis zu 3-mal täglich 2 überzogene Tabletten Tofranil® 25 (entsprechend 150 mg Imipraminhydrochlorid/Tag) erhöht werden. Gegebenenfalls ist auf Darreichungsformen mit einem höheren Wirkstoffgehalt auszuweichen.

Bei depressiven Syndromen im Kindesalter, Enuresis und Pavor nocturnus erhalten Kinder über 8 Jahre täglich 1 bis 2 überzogene Tabletten Tofranil® 25 (entsprechend 25 mg bis 50 mg Imipraminhydrochlorid). Ab einem Alter von 15 Jahren beträgt die Tagesdosis 2 bis 3 überzogene Tabletten Tofranil® 25 (entsprechend 50 mg bis 75 mg Imipraminhydrochlorid).

#### Art und Dauer der Anwendung

Die Einnahme erfolgt zu oder unabhängig von den Mahlzeiten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit.

Die Dauer der Anwendung muss der individuellen Reaktionslage, dem Indikationsgebiet und der Schwere der Erkrankung angepasst werden.

#### Hinweise

Die einleitende Behandlung ist durch schrittweise Dosissteigerung und die Beendigung der Behandlung durch langsame Verringerung der Dosis vorzunehmen. Ein plötzliches Absetzen einer längerfristigen, hochdosierten Therapie mit Tofranil® 25 sollte vermieden werden, da mit Absetzsymptomen wie Unruhe, Schweißausbrüchen, Übelkeit, Erbrechen und Schlafstörungen zu rechnen ist.

Während die beruhigende Wirkung meist unmittelbar in den ersten Tagen einsetzt, ist die stimmungsaufhellende Wirkung in der Regel nach 1 bis 3 Wochen zu erwarten. Über die Dauer der Behandlung muss der Arzt individuell entscheiden. Die mittlere Dauer einer Behandlungsperiode bis zum Nachlassen der Krankheitserscheinungen beträgt im Allgemeinen mindestens 4 bis 6 Wochen.

Bei endogenen Depressionen soll nach Rückbildung der depressiven Symptomatik die Behandlung eventuell mit einer verringerten (ambulanten) Dosis für 4 bis 6 Monate weitergeführt werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Tofranil® 25 darf nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Imipraminhydrochlorid, die sonstigen Bestandteile des Arzneimittels oder andere trizyklische Antidepressiva,
- akuten Intoxikationen mit zentraldämpfenden Pharmaka wie Hypnotika, Analgetika und Psychopharmaka oder mit Alkohol,
- akutem Harnverhalten,
- akuten Delirien,
- unbehandeltem Engwinkelglaukom,
- Prostatahypertrophie mit Restharnbildung,
- Pylorusstenose,
- paralytischem Ileus,
- gleichzeitiger Behandlung mit MAO-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5),
- Remissionsphase nach einem Myokardinfarkt.

Tofranil® 25 darf nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden bei:

- Prostatahypertrophie ohne Restharnbildung,
- schwerer Leber- oder Nierenfunktionsbeeinträchtigung,
- erhöhter Krampfbereitschaft,
- Störungen der Hämatopoese,
- Nebennierenmarktumoren (Phäochromozytom, Neuroblastom) wegen möglicher hypertensiver Krisen,
- Vorschädigung des Herzens, insbesondere bei Erregungsleitungsstörungen: Patienten mit vorbestehendem AV-Block I. Grades oder anderen Erregungsleitungsstörungen, vor allem Linksschenkelblock, sollten nur unter engmaschiger EKG-Kontrolle, Patienten mit vorbestehenden höhergradigen AV-Blockierungen oder diffusen supraventrikulären oder ventrikulären Erregungsleitungsstörungen nur in Ausnahmefällen mit Tofranil® 25 behandelt werden.

#### Hinweis:

Bei Auftreten einer manischen oder hypomanischen Verstimmung während der Behandlung ist Tofranil® 25 sofort abzusetzen. Entsprechend ist bei akut produktiven Symptomen bei der Behandlung depressiver Syndrome im Verlauf schizophrener Erkrankungen zu verfahren.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Tofranil® 25 verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse einhergehen. Außerdem können diese Erkrankungen zusammen mit einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression) auftreten. Daher sollten bei Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden wie bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen.

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.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren  
Tofranil® 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 Imipraminhydrochlorid nicht ausgeschlossen werden.

Außerdem ist Imipraminhydrochlorid 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“).

#### Sonstige Hinweise

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

Zur Erkennung der Risikolage ist vor der Behandlung der Blutdruck zu messen. Bei Patienten mit Hypotonie, orthostatischer Dysregulation und labilen Kreislaufverhältnissen kann es zu starken Blutdruckabfällen kommen; entsprechende Kontrollen sind unter Therapie angezeigt.

Bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, insbesondere mit Überleitungsstörungen in der Anamnese, und bei älteren Patienten sind eine Überwachung der Herzfunktion und EKG-Kontrollen angezeigt.

Bei Patienten mit Hyperthyreose bzw. bei Behandlung mit Schilddrüsenhormonen ist Vorsicht bei der Wahl der Dosierung geboten, da unerwünschte kardiale Effekte verstärkt auftreten können.

Die periodische Kontrolle der Leberenzyme ist bei Patienten mit Lebererkrankungen angezeigt.

Da es unter Behandlung mit Antidepressiva zu Blutbildveränderungen kommen kann, sollte unter Gabe von Tofranil® 25 das Blutbild kontrolliert werden. Entsprechende Kontrollen sind insbesondere bei Auftreten von Fieber und grippalen Infekten während der gesamten Dauer der Behandlung angezeigt.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit chronischer Obstipation, da trizyklische Antidepressiva insbesondere bei älteren und bettlägerigen Patienten einen paralytischen Ileus auslösen können.

Vor Lokal- oder Allgemeinanästhesie sollte der Anästhesist über die Behandlung mit Tofranil® 25 informiert werden.

Da bei Langzeitanwendung von Antidepressiva vermehrt Zahnkaries beobachtet wurde, sollte der Zahnstatus regelmäßig kontrolliert werden.

Eine aufgrund der anticholinergen Eigenschaften trizyklischer Antidepressiva verminderte Tränendrüsentätigkeit und die Ansammlung von mukösem Sekret können Hornhautschädigungen bei Kontaktlinsenträgern bewirken.

Abruptes Absetzen sollte vermieden werden wegen möglicher Entzugssymptome (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

Bei Behandlung schwer depressiver Patienten ist grundsätzlich zu berücksichtigen, dass das Risiko eines Suizids mit zum Krankheitsbild gehört und bis zum Eintritt einer relevanten Symptomremission trotz Behandlung fortbesteht. Diese Patienten be-

dürfen in der initialen Therapiephase einer sorgfältigen Überwachung und ggf. einer stationären Behandlung.

Bei Auftreten einer manischen Verstimmung ist die Behandlung mit Tofranil® 25 sofort zu beenden. Das Gleiche gilt für das Auftreten akut produktiver Symptome bei der Behandlung depressiver Syndrome im Verlauf schizophrener Erkrankungen.

Imipraminhydrochlorid kann die Krampfschwelle erniedrigen, daher kann es bei erhöhter Anfälligkeit (z. B. Entzugssyndrom nach abruptem Absetzen von Benzodiazepinen oder Barbituraten) vermehrt zu Krampfanfällen kommen.

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

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Tofranil® 25 nicht einnehmen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

##### Zentraldämpfende Substanzen

Die Wirkung von Alkohol und die Wirkung anderer zentraldämpfend wirkender Arzneimittel können bei gleichzeitiger Einnahme von Tofranil® 25 verstärkt werden.

##### Anticholinergwirkende Substanzen

Bei gleichzeitiger Verabreichung anderer Arzneimittel mit anticholinergischer Wirkung wie Phenothiazine, Antiparkinson-Mittel, Antihistaminika, Atropin, Biperiden ist mit einer Verstärkung peripherer (Auge, Darm, Harnblase) und zentraler Effekte (insbesondere einem Delir) zu rechnen.

##### Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmstoffe

Die gleichzeitige Behandlung mit Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmstoffen und Tofranil kann zu additiven Effekten auf das serotonerge System führen. Unter Fluoxetin und Fluvoxamin kann es zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen trizyklischer Antidepressiva und in Verbindung damit zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen kommen. Gegebenenfalls ist die Dosis von Tofranil® 25 zu reduzieren.

##### Sympathikomimetika

Die Wirkung sympathomimetischer Amine auf das vegetative Nervensystem kann durch gleichzeitige Gabe von Tofranil® 25 erheblich verstärkt werden, z. B. durch vasoconstringierende Zusätze zu Lokalanästhetika.

##### MAO-Hemmstoffe

MAO-Hemmer vom irreversiblen Hemmtyp sollen in jedem Fall mindestens 14 Tage vor Beginn der Behandlung mit Tofranil® 25 abgesetzt werden. Andernfalls muss mit schweren Nebenwirkungen wie Erregung, Delir, Koma, Hyperpyrexie, Krampfanfällen und starken Blutdruckschwankungen gerechnet werden.

Zwischen dem Beginn einer Behandlung mit MAO-Hemmstoffen und der Beendigung einer Therapie mit Tofranil® 25 muss ein Zeitraum von mindestens 14 Tagen liegen.

Nach einem Wechsel von einem MAO-Hemmstoff auf Tofranil® 25 oder von Tofranil® 25 auf einen MAO-Hemmstoff sollte die Behandlung jeweils mit einer niedrigen Initialdosis begonnen werden.

#### Antihypertensiva

Tofranil kann die antihypertensiven Wirkungen von Guanethidin, Betanidin, Reserpin, Clonidin und Alpha-Methyldopa vermindern oder aufheben, bei mit Clonidin behandelten Patienten kann es zu einem Wiederanstieg des Blutdrucks (Rebound-Hypertension) kommen.

Patienten mit medikamentös behandlungsbedürftiger arterieller Hypertonie sollten daher Antihypertensiva mit anderen Wirkmechanismen wie beispielsweise Diuretika, Vasodilatoren, Betarezeptoren-Blockern erhalten.

#### Antiarrhythmika

Es sollte keine gleichzeitige Behandlung mit Tofranil® 25 und Antiarrhythmika vom Typ Ia (z. B. Chinidin) oder Typ III (z. B. Amiodaron) durchgeführt werden, da deren Wirkungen verstärkt werden können.

#### Neuroleptika

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Tofranil® 25 und Neuroleptika kann es zur Erhöhung der Blutspiegel trizyklischer Antidepressiva wie Imipraminhydrochlorid mit Erniedrigung der Krampfschwelle und der Auflösung von zerebralen Krampfanfällen kommen. Unter der Kombination von Tofranil® 25 und Thioridazin sind schwere Herzrhythmusstörungen beobachtet worden.

#### Cimetidin und Methylphenidat

Die Plasmakonzentration von Tofranil kann bei gleichzeitiger Behandlung mit Cimetidin oder Methylphenidat erhöht sein, so dass die Dosis von Tofranil® 25 entsprechend reduziert werden sollte.

#### Induktion des hepatischen Mono-Oxygenase-Systems

Stoffe, die das hepatische Mono-Oxygenase-System induzieren (z. B. Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Nikotin, orale Kontrazeptiva), können den Abbau von Tofranil® 25 beschleunigen und dadurch die antidepressiven Wirkungen abschwächen. Unter gleichzeitiger Therapie mit Tofranil® 25 können dagegen die Plasmakonzentration von Phenytoin oder Carbamazepin erhöht sein, so dass zur Vermeidung von Nebenwirkungen Dosisanpassungen erforderlich werden können.

#### Östrogene

Es gibt Hinweise darauf, dass Östrogene die Wirkungen von Tofranil® 25 abschwächen und zugleich die Nebenwirkungen verstärken können.

#### Antikoagulantien

Trizyklische Antidepressiva können die antikoagulatorische Wirkung von Coumarin-Derivaten potenzieren, indem sie deren hepatische Metabolisierung hemmen, so dass Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Tofranil® 25 und oralen Antikoagulantien verstärkt überwacht werden sollten.

### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit  
Tofranil® 25 sollte während der Schwangerschaft und insbesondere im ersten Trime-

non nur bei zwingender Indikation und nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung verabreicht werden. Da nach der Geburt, insbesondere bei Verabreichung höherer Dosierungen von Antidepressiva, während der Schwangerschaft Entzugserscheinungen in Form von Störungen der Herz- und Atemfunktion, Harn- und Stuhlentleerung sowie Unruhe beim Neugeborenen beobachtet wurden, sollte Tofranil® 25 mindestens 7 Wochen vor dem errechneten Geburtstermin schrittweise abgesetzt sein. Wird Tofranil® 25 dennoch darüber hinaus angewendet, ist das Neugeborene während des ersten Lebensmonats in Bezug auf Entzugssymptome zu überwachen.

Imipramin geht in die Muttermilch über, daher sollte während der Behandlung nicht gestillt werden. Bei zwingender Indikation sollte abgestellt werden.

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

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und bei Präparatewechsel sowie auch im Zusammenwirken mit anderen zentral wirkenden Medikamenten (Schmerzmittel, Schlafmittel, Psychopharmaka). Gleichzeitiger Genuss von Alkohol verschlechtert die Verkehrstüchtigkeit noch weiter.

Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, die Bedienung von Maschinen oder sonstige gefährliche Tätigkeiten ganz unterbleiben, zumindest jedoch während der ersten Tage der Behandlung unterlassen werden. Die Entscheidung ist in jedem Einzelfall durch den behandelnden Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung zu treffen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )  
Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/100$ )  
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)

#### Psyche

Häufig tritt Benommenheit insbesondere zu Beginn der Behandlung auf, gelegentlich Müdigkeit und Schlafstörungen, innere Unruhe, Verstärkung von Angst und Erregung, ein Umschlagen der Depression in Hypomanie oder Manie, Verwirrheitszustände und andere delirante Symptome (Desorientierung, Halluzinationen, besonders bei älteren Patienten und Patienten mit Morbus Parkinson/Parkinson-Syndrom). Selten kommt es zur Aktivierung psychotischer Symptome und in Einzelfällen zu aggressivem Verhalten.

Häufigkeit unbekannt: suizidale Gedanken, suizidales Verhalten.

Fälle von suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten während der Therapie mit Tofranil® 25 oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4. „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

#### Zentralnervensystem

Besonders zu Beginn der Behandlung kommt es häufig zum Auftreten von Tremor und Schwindel. Gelegentlich treten Parästhesien (Taubheitsgefühl, Kribbeln) und Kopfschmerzen auf, selten wurden zerebrale Krampfanfälle beobachtet. In Einzelfällen treten motorische Störungen (Akathisie, Dyskinesien), EEG-Veränderungen, Myoklonien, Schwäche, Ataxie, Sprachstörungen, Polyneuropathien und Arzneimittelfieber auf.

#### Vegetativum (anticholinerge Wirkungen)

Häufige Nebenwirkungen, besonders zu Beginn der Behandlung, sind Mundtrockenheit, verstopfte Nase, Schwitzen, Akkommodationsstörungen, verschwommenes Sehen, Hitzewallungen, Obstipation. Gelegentlich treten Miktionsstörungen auf, selten kommt es zu einer Harnsperrung. In Einzelfällen wurden Mydriasis und Glaukomanfälle, insbesondere bei Patienten mit engem Kammerwinkel, beobachtet.

#### Kardio-vaskuläres System

Häufige Nebenwirkungen, besonders zu Beginn der Behandlung, sind Hypotonie, orthostatische Dysregulation, Tachykardie, klinisch nicht relevante EKG-Veränderungen (T- und ST-Streckenveränderungen), bei Herzgesunden gelegentlich Arrhythmien, Reizleitungsstörungen (QRS- und PQ-Verlängerung, Schenkelblock) und Palpitationen. Selten kommt es zu Kollapszuständen oder Verstärkung einer bestehenden Herzinsuffizienz. Vereinzelt wurden Blutdruckanstieg, kardiale Dekompensation und periphere vasospastische Reaktionen beobachtet.

#### Gastrointestinaltrakt

Häufig kommt es, insbesondere zu Beginn der Behandlung, zur Obstipation, gelegentlich treten Übelkeit, Durstgefühl, Erbrechen und Appetitlosigkeit auf. Selten wurde ein paralytischer Ileus beobachtet und in Einzelfällen abdominale Beschwerden, Stomatitis und Glossitis.

#### Leber- und Gallengangsystem

Häufig ist, insbesondere zu Beginn der Behandlung, ein passagerer Anstieg der Leberenzymaktivitäten zu beobachten, selten kommt es zu klinisch relevanten Leberfunktionsstörungen, in Einzelfällen wurde über das Auftreten einer Hepatitis auch in Verbindung mit einem Ikterus berichtet.

#### Haut und Hautanhangsgebilde

Gelegentlich kommt es unter der Therapie zu allergischen Hautreaktionen (Exanthem, Urtikaria), in Einzelfällen zu Pruritus, Petechien, Fotosensibilität, lokalen oder generalisierten Ödemen und Haarausfall.

#### Endokrines System

Häufig kommt es, insbesondere zu Beginn der Behandlung, zu einer Zunahme des Körpergewichtes, gelegentlich treten sexuelle Funktionsstörungen (Libido, Potenz) auf, während selten über Galaktorrhö berichtet wird. In Einzelfällen wurden das Syndrom

der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH), Erhöhung oder Erniedrigung der Blutzuckerkonzentrationen, Gewichtsabnahme und Gynäkomastie beobachtet.

#### Hypersensitivitätsreaktionen

In Einzelfällen wurden eine allergische Alveolitis mit oder ohne Eosinophilie und anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen mit arterieller Hypotonie beobachtet.

#### Hämatopoese

Selten kommt es unter der Behandlung zu Veränderungen des Blutbildes, die sich meist in Form von Leukozytopenien äußern. In Einzelfällen wurden Eosinophilie, Thrombozytopenie und Agranulozytose, teilweise in Verbindung mit Purpura beobachtet.

#### Weitere Nebenwirkungen

In Einzelfällen ist über das Auftreten von Tinnitus berichtet worden. Nach Abbruch der Behandlung ohne vorhergehende stufenweise Dosisreduktion sind Absetzphänomene wie Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Diarrhö, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Unruhe und Angstgefühl beobachtet worden.

In epidemiologischen Studien, die hauptsächlich mit Patienten durchgeführt wurden, die 50 Jahre oder älter waren, wurde bei denen, die mit Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) oder tricyclischen Antidepressiva (TCA) behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Knochenbrüchen beobachtet. Der Mechanismus, der zu diesem Risiko führt, ist nicht bekannt.

#### Hinweise für besondere Patientengruppen

Trizyklische Antidepressiva können die Krampfschwelle erniedrigen, so dass es bei erhöhter Krampfbereitschaft (Epilepsie, Hirnschäden unterschiedlicher Genese), Alkoholkrankheit, unter Alkoholkonsum, gleichzeitiger Anwendung von Neuroleptika, bei Beendigung der Behandlung mit Antikonvulsiva wie Barbituraten und Benzodiazepinen zu zerebralen Anfällen kommen kann. Da die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von zerebralen Anfällen dosisabhängig ist, sollten die empfohlenen Dosierungsgrenzen bei Risikogruppen nicht überschritten werden.

Bei älteren Patienten und bei Patienten mit einem hirnanorganischen Psychosyndrom ist die Auslösung eines pharmakogenen Delirs möglich, das häufig in der Nacht auftritt. Nach Absetzen der Behandlung mit Tofranil® 25 kommt es in der Regel innerhalb weniger Tage zu einem Verschwinden der Symptome.

### 4.9 Überdosierung

Tofranil® 25 weist eine erhebliche akute Toxizität auf. Gefährdet sind vornehmlich Kinder und insbesondere Kleinkinder. Es ist zu bedenken, dass bereits der übliche Bedarf für 1 bis 2 Wochen potenziell letal sein kann.

Die Symptome einer Intoxikation sind grundsätzlich die gleichen wie bei anderen trizyklischen Antidepressiva; sie treten innerhalb von 4 Stunden nach Einnahme auf und sind nach 24 Stunden voll ausgeprägt. Wegen der langen Halbwertszeiten und des enterohepatischen Kreislaufs, dem trizyklischen

Antidepressiva unterliegen, sind intoxizierte Personen über einen Zeitraum von 4 bis 6 Tagen gefährdet.

Bei jeder Beurteilung einer Vergiftung sollte an das Vorliegen einer Mehrfach-Vergiftung durch mögliche Einnahme/Anwendung mehrerer Arzneimittel gedacht werden.

#### a) Symptome einer Überdosierung

Lebensbedrohende Symptome betreffen das Zentralnervensystem (Verwirrung, starke Erregungszustände bis zu Krampfanfällen, Bewusstseinsstörung bis zum Koma, Atemstillstand) und das kardiovaskuläre System (Hypotonie, Sinustachykardie, EKG-Veränderungen wie QRS-Verbreiterung, PR-Verlängerung, ST-Streckenveränderungen, T-Abflachung, ventrikuläre Arrhythmien); sonstige Symptome (Atemdepression, Zyanose, Erbrechen, Fieber, Mydriasis, Schwinden, Oligurie, Anurie) können hinzutreten.

#### b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Da kein spezifisches Antidot verfügbar ist, sind symptomorientierte Maßnahmen angezeigt. Kontinuierliche Herz-Kreislauf-Überwachung über mindestens 48 Stunden, bei EKG-Veränderungen 72 Stunden über die Normalisierung des EKG hinaus, da es zu Rückfällen kommen kann.

Innerhalb der ersten Stunde nach Einnahme ist eine Magenspülung aussichtsreich, gefolgt von der wiederholten Gabe von Aktivkohle. Einweisung in klinische Intensivbehandlung und Sicherung der Vitalfunktionen. Hämodialyse und Hämo-perfusion sind nur innerhalb weniger Stunden nach Einnahme indiziert und auch dann von unsicherem Wert. Alkalisierung des Plasmas mit Natriumhydrogencarbonat bzw. -laktat hat sich auch in der Behandlung der kardialen Komplikationen gut bewährt.

Physostigmin kann verschiedene zentrale Vergiftungssymptome (Delir, Koma, Myoklonus, extrapyramidale Symptome) schnell und sicher durchbrechen. Auch bei Vergiftungen mit tachykarden Rhythmusstörungen, die häufig mit ventrikulären Extrasystolen und/oder Erregungsleitungsstörungen (Schenkelblock, QRS-Verbreiterung, AV-Block) auftreten, eignet sich Physostigmin. Unter intensivmedizinischer Überwachung (EKG-Kontrolle) werden 2 mg bis maximal 8 mg Physostigmin/Stunde infundiert. Leitsymptome sind die Herzfrequenz und der QRS-Komplex. Vorsicht bei Hypotonie.

Bei Überdosierung mit Physostigmin (Eliminationshalbwertszeit 20–40 Minuten) ist Atropin das Mittel der Wahl. 0,5 mg Atropin antagonisieren etwa 1 mg Physostigmin.

Eine klinisch-toxikologische Untersuchung von Blut bzw. Plasma, Urin und erster Magenspülflüssigkeit wird empfohlen.

## 5. Pharmakologische Eigenschaften

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Trizyklisches Antidepressivum

ATC-Code: N06AA02

Imipramin ist eine psychotrope Substanz aus der Klasse der trizyklischen Antidepressiva mit geringer sedierender Wirkkompo-

nente. Darüber hinaus zeigt Imipramin eine anti-nozizeptive Wirkung. Akut gegeben, zeigt Imipramin eine starke Hemmwirkung auf die neuronale Aufnahme von Noradrenalin (vorwiegend durch seinen Hauptmetaboliten Desipramin), eine weniger stark ausgeprägte Hemmwirkung auf die neuronale Aufnahme von Serotonin und antagonistische Eigenschaften an den m-Cholinozeptoren (M1 und M2), Histaminrezeptoren (H1 stärker als H2), an alpha-Adrenozeptoren (alpha1 stärker als alpha2) und Serotoninrezeptoren (5-HT2 stärker als 5-HT1).

Imipramin ist in allen verhaltenspharmakologischen und biochemisch-pharmakologischen Experimenten, die derzeit als Modelle bei der Suche nach antidepressiven Substanzen benutzt werden, wirksam.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Imipramin wird nach oraler Gabe von 35 mg bis 50 mg vollständig resorbiert. Absorption und Bioverfügbarkeit sind nahrungsunabhängig. Die Substanz unterliegt einem hohen First-pass-Metabolismus. Die absolute Bioverfügbarkeit von Imipramin nach oraler Gabe schwankt zwischen 22 % und 77 %.  $C_{max}$  beträgt bei oraler Gabe von 50 mg nach 2,2 Stunden durchschnittlich 13 bis 24 ng/ml.

Imipramin wird im therapeutischen Bereich zu ca. 90 % an Plasmaproteine gebunden und weist eine hohe Gewebeaffinität auf. Das Verteilungsvolumen ( $V_d$ ) wurde mit 11,5 l/kg bzw. 21 l/kg errechnet.

Imipramin und Desipramin treten in die Muttermilch über und überwinden die Blut-Hirn-Schranke.

Imipramin wird in der Leber durch mikrosomale Monooxygenasen oxidativ biotransformiert und anschließend glukuronidiert. Im Plasma treten neben dem im Humanversuch antidepressiv wirksamen Desipramin auch die im Tierversuch (Ratte) als Rückaufnahmehemmer biogener Amine aktiven Metaboliten 2-Hydroxy-Imipramin und 2-Hydroxy-Desipramin auf. Demethylierung und Hydroxylierung sind genetisch determiniert. Insgesamt sind über 14 Metabolite in freier Form und als Konjugate nachgewiesen worden. Unverändertes Imipramin fällt nur in geringen Mengen im Harn an.

In einer Kinetikstudie aus dem Jahr 1984 an 46 bzw. 35 Probanden zeigten sich sowohl für Imipramin als auch für seinen Metaboliten Desipramin große interindividuelle Unterschiede, die teilweise geschlechts- und vor allem jedoch altersabhängig waren.

In einer Bioverfügbarkeitsstudie an 8 männlichen Probanden (18 bis 57 Jahre) ergab sich eine mittlere Halbwertszeit von 12,2 Stunden ( $s = 2,6$ ) für 25 mg oral verabreichtes Imipraminhydrochlorid.

Die durchschnittlichen Eliminationshalbwertszeiten von Kindern unterscheiden sich nicht von denen erwachsener Kontrollfälle und zeigen ebenfalls große interindividuelle Unterschiede.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind die als biologisch inaktiv betrachteten konjugierten Metabolite erhöht.

Im Harn wurden durchschnittlich 70 % der Radioaktivität einer oralen 50-mg-Dosis  $^{14}\text{C}$ -Imipramin nach 72 Stunden wiedergefunden; in den Fäzes wurden 22 % oraler Dosen  $^{14}\text{C}$ -Imipramin (150 mg bis 400 mg täglich) nachgewiesen. Imipramin unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf.

#### Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1998 durchgeführte Bioverfügbarkeitsstudie an 18 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

Siehe Tabelle und Abbildung

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Toxikologische Eigenschaften

##### a) Akute Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9

##### b) Chronische/subchronische Toxizität

Siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“.

##### c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Für Imipramin liegen aus In-vitro- und In-vivo-Mutagenitätsprüfungen keine relevanten Hinweise auf ein mutagenes Potenzial vor.

Für Imipramin liegen keine Langzeit-Kanzerogenitätsstudien vor.

##### d) Reproduktionstoxizität

In reproduktionstoxikologischer Hinsicht wurde Imipramin in mehreren Studien an Ratten, Mäusen, Kaninchen und Affen untersucht. Teratologische bzw. fetotoxische Effekte wurden in diesen Untersuchungen nur bei Dosierungen gesehen, die schon im toxischen Bereich für die Muttertiere lagen. Auch die für den Menschen vorliegenden Daten weisen auf ein sehr geringes Risiko einer teratogenen Wirkung von Imipramin hin. Bei Ratten sind nach pränataler Exposition Auswirkungen auf biochemische Parameter im Gehirn der Nachkommen und Verhaltensänderungen beobachtet worden.

### 6. Pharmazeutische Angaben

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tofranil® 25 überzogene Tabletten enthalten als sonstige Bestandteile:

Sucrose, Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Talkum, Croscarmellose natrium, Stearinsäure, hochdisperses Siliciumdioxid, Copovidon, Hypromellose, Povidon K-Wert 30, Carnaubawachs, Eisen(III)-oxid E 172, Macrogol 8000, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Schellack, Titandioxid E 171, gebleichtes Wachs.

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

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

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

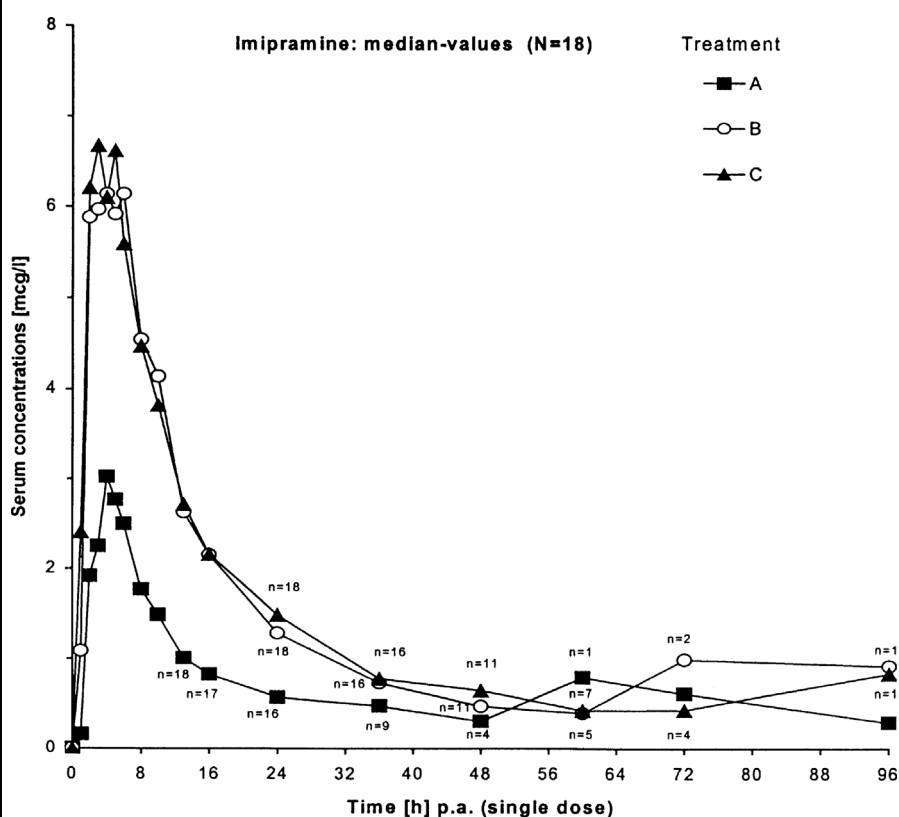
		Tofranil® mite (Testpräparat)	Tofranil® 25 (Testpräparat)	Lösung 25 mg (Referenzpräparat)
Maximale Plasmakonzentration ( $C_{\text{max}}$ )	(1) (2)	$3,56 \pm 2,42 \mu\text{g/l}$ $1,69 \pm 1,13 \mu\text{g/l}$	$8,8 \pm 4,42 \mu\text{g/l}$ $4,58 \pm 3,6 \mu\text{g/l}$	$8,99 \pm 4,22 \mu\text{g/l}$ $4,4 \pm 2,87 \mu\text{g/l}$
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration ( $t_{\text{max}}$ )	(1) (2)	4 h 7 h	4 h 8 h	4 h 6 h
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC)	(1) (2)	$45,95 \pm 41,98 \mu\text{g/l} \times \text{h}$ $71,14 \pm 77,02 \mu\text{g/l} \times \text{h}$	$130,12 \pm 104,7 \mu\text{g/l} \times \text{h}$ $198,98 \pm 228,08 \mu\text{g/l} \times \text{h}$	$132,28 \pm 97,2 \mu\text{g/l} \times \text{h}$ $219,82 \pm 244,18 \mu\text{g/l} \times \text{h}$

Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite

1 = Imipramin

2 = Desipramin

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zum Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



A = Tofranil mite

B = Tofranil 25

C = Referenzpräparat

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

#### Tofranil® 25

20 überzogene Tabletten

50 überzogene Tabletten

100 überzogene Tabletten

Klinikpackung mit 600 (30 × 20) überzogenen Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

### 7. Inhaber der Zulassung

DOLORGIET GmbH & Co.KG  
Otto-von-Guericke-Straße 1  
D-53757 Sankt Augustin/Bonn  
Telefon: 02241/317-0  
Telefax: 02241/317390  
E-Mail: info@dologiet.de

### 8. Zulassungsnummer

6164463.00.00

### 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

08.06.2000/17.03.2009

## 10. Stand der Information

Dezember 2010

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin