

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Insidon®-Dragees

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dragee enthält 50 mg Opipramoldihydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

42,4 mg Lactose-Monohydrat und 36,5 mg Sucrose pro Dragee.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Runde, konvexe, rosa überzogene Tabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Generalisierte Angststörung
- Somatoforme Störungen

Insidon wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung beträgt bei Erwachsenen in der Regel morgens und mittags je 50 mg Opipramoldihydrochlorid und abends 100 mg Opipramoldihydrochlorid. Die Dosis kann abhängig von Wirksamkeit und Verträglichkeit auf bis zu einmal täglich 50 – 100 mg Opipramoldihydrochlorid (1 – 2 Dragees), vorzugsweise abends, reduziert werden bzw. auf bis zu 3-mal täglich 100 mg Opipramoldihydrochlorid (3x2 Dragees) gesteigert werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Insidon bei Kindern im Alter von 0 bis 17 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Die Anwendung von Insidon kann deshalb bei Kindern und Jugendlichen von 0 bis 17 Jahren nicht empfohlen werden.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Dosisreduktion von Insidon erforderlich werden, da mit zunehmender Schwere der Erkrankung eine verlangsamte Elimination des Präparates korreliert. Bezüglich der Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion liegen keine pharmakokinetischen Daten vor (siehe 5.2).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Insidon 50 mg Dragees werden unzerkaut zu oder nach den Mahlzeiten eingenommen.

Dauer der Anwendung

Da die Wirkung von Insidon nicht schlagartig eintritt und die Gesamtumstimmung allmählich erfolgt, sollte das Medikament während mindestens 2 Wochen regelmäßig eingenommen werden. Eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 1-2 Monaten ist ratsam.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Trizyklika aus der Gruppe der Dibenzazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- bei akuten Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- und Psychopharmaka-Intoxikationen;
- bei akutem Harnverhalt;
- bei akuten Delirien;
- bei unbehandeltem Engwinkelglaukom;
- bei Prostatahypertrophie mit Restharnbildung;
- bei paralytischem Ileus;
- bei vorbestehenden höhergradigen AV-Blockierungen oder diffusen supraventrikulären oder ventrikulären Reizleitungsstörungen;
- bei Patienten, die kurze Zeit zuvor einen Myokardinfarkt erlitten haben
- in Kombination mit MAO-Hemmern
- in Kombination mit Antiarrhythmika vom Chinidin-Typ

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Insidon soll nur unter ärztlicher Überwachung verabreicht werden.
- Bei Auftreten allergischer Hautreaktionen ist Insidon abzusetzen.

Insidon darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- Prostatahypertrophie ohne Restharnbildung
- schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion. Es ist darüber hinaus ratsam die Leberfunktion während einer Langzeit-Therapie regelmäßig zu überwachen.
- schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion.
- erhöhter Krampfbereitschaft (z. B. bei Hirnschäden verschiedener Ätiologie, Epilepsien, Alkoholismus)
- zerebrovaskulärer Insuffizienz
- kardialer Vorschädigung, insbesondere Reizleitungsstörungen; hierbei sollten Patienten mit vorbestehendem AV-Block I. Grades oder anderen Erregungsleitungsstörungen nur unter engmaschiger EKG-Kontrolle behandelt werden (höhergradige AV-Blockierungen siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“).
- Bradykardie.
- angeborenem langem QT-Syndrom.
- Hypokaliämie.
- Patienten mit Hyperthyreose oder Schilddrüsentherapie, da die Möglichkeit des Auftretens unerwünschter kardiovaskulärer Wirkungen besteht (siehe 4.8 „Nebenwirkungen“).

Kontrollen:

- Vor Beginn der Behandlung mit Insidon sollte eine Blutdruckkontrolle erfolgen, da es bei
- Patienten mit einer orthostatischen Hypotonie zum Absinken des Blutdruckes kommen kann.
- Da sehr selten Blutbildveränderungen (Neutropenie, Agranulozytose) vorkommen können, sollte bei der Behandlung mit Insidon das Blutbild kontrolliert werden, insbesondere beim Auftreten von Fieber, grippalen Infekten und Angina.
- Bei Langzeitbehandlung empfiehlt es sich, die Leberwerte zu kontrollieren.

Vorsichtsmaßnahmen:

MAO-Hemmer

Eine gleichzeitige Behandlung mit Insidon und einem MAO-Hemmer muss vermieden werden, da nur unzureichende klinische Erfahrungen mit einer solchen Behandlung vorliegen (siehe 4.3 „Gegenanzeigen“).

Falls Insidon nach einer Behandlung mit einem MAO-Hemmer angewendet werden soll, ist als Vorsichtsmaßnahme die Einhaltung eines therapiefreien Zeitintervalls von 14 Tagen ratsam. Die gleiche Vorsichtsmaßnahme sollte auch bei Anwendung eines MAO-Hemmers nach vorheriger Behandlung mit Insidon beachtet werden.

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern, zu einer Hyperkaliämie führen oder den Abbau von Opipramoldihydrochlorid hemmen können

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika Klasse IA oder III, Makrolid-Antibiotika, Cisaprid, Malariamittel, Neuroleptika, Antihistaminika), zu einer Hypokaliämie führen (z. B. bestimmte Diuretika) oder den hepatischen Abbau von Opipramoldihydrochlorid hemmen können, ist zu vermeiden.

Serotoninsyndrom

Die gleichzeitige Verabreichung von Insidon und Buprenorphin-haltigen Arzneimitteln kann zu einem Serotoninsyndrom führen, einem potenziell lebensbedrohlichen Zustand (siehe Abschnitt 4.5). Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit Buprenorphin-haltigen Arzneimitteln klinisch gerechtfertigt ist, wird eine sorgfältige Beobachtung des Patienten empfohlen, insbesondere während des Behandlungsbeginns und der Dosissteigerung.

Zu den Symptomen eines Serotonin-Syndroms können Veränderungen des mentalen Zustands, autonome Instabilität, neuromuskuläre Anomalien und/oder gastrointestinale Symptome gehören. Bei Verdacht auf ein Serotonin-Syndrom sollte je nach Schweregrad der Symptome eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Therapie in Betracht gezogen werden.

Suizidrisiko:

Es wurde von einer geringen Anzahl an Selbstmordversuchen, einige mit tödlichem Ausgang, mit Insidon berichtet.

Schwere Depression kann mit einem Suizidrisiko verbunden sein, das solange weiter bestehen kann, bis eine markante Besserung erfolgt ist. Bei Erwachsenen und Kindern mit depressiven Störungen kann sich ungeachtet davon, ob sie eine Therapie mit Antidepressiva erhalten, eine Verschlechterung der Depression und/oder der Suizidneigung oder anderer psychiatrischer Symptome einstellen. In Kurzzeit-Studien an Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen unter 25 Jahren mit depressiven Störungen und anderen psychiatrischen Erkrankungen erhöhten Antidepressiva das Risiko für Suizidgedanken und suizidales Verhalten (Suizidalität).

Alle mit Insidon behandelten Patienten sollten daher ungeachtet der behandelten Erkrankung engmaschig auf eine klinische Verschlechterung, Suizidalität und andere psychiatrische Symptome (siehe 4.8 „Nebenwirkungen“) überwacht werden, insbesondere bei Beginn der Behandlung und bei Dosisänderungen.

Bei solchen Patienten sollte eine Umstellung der Therapie, einschließlich eines möglichen Absetzens des Arzneimittels, in Erwägung gezogen werden, vor allem dann, wenn solche Veränderungen schwer sind, plötzlich einsetzen oder nicht zu den ursprünglichen Symptomen des Patienten zählen. Familien und Betreuungspersonen von Patienten, die für psychische und nicht-psychische Erkrankungen eine Behandlung mit Antidepressiva erhalten, sollten auf die Notwendigkeit hingewiesen werden, die Patienten auf das Auftreten anderer psychiatrischer Symptome (siehe 4.8 „Nebenwirkungen“) oder einer Suizidneigung zu überwachen und solche Symptome sofort an den behandelnden Arzt zu melden.

Verschreibungen sollten daher in der geringst möglichen Menge erfolgen, um so das mögliche Risiko für eine Überdosierung zu reduzieren.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Abbruch einer Langzeittherapie

Ein plötzliches Absetzen einer längerfristigen hoch dosierten Therapie mit Insidon sollte vermieden werden, da hier mit Absetzsymptomen wie Unruhe, Schweißausbrüchen, Übelkeit, Erbrechen und Schlafstörungen zu rechnen ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Gabe kontraindiziert:

MAO-Hemmer

Eine gleichzeitige Behandlung mit Insidon und einem MAO-Hemmer muss vermieden werden, da nur unzureichende klinische Erfahrungen mit einer solchen Behandlung vorliegen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Chinidin

Trizyklische Antidepressiva dürfen nicht in Kombination mit Antiarrhythmika vom Chinidin-Typ verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Gleichzeitige Gabe unter besonderer Vorsicht:

Zentraldämpfende Pharmaka und Alkohol

Trizyklische Antidepressiva, wie Insidon, können die Wirkung von Alkohol und anderen zentraldämpfenden Substanzen (Hypnotika und Tranquilizern wie z.B. Barbiturate und Benzodiazepine) verstärken. Gleiches gilt für die Sedierung nach systemischen Anästhetika.

Anticholinergika

Obwohl Insidon in therapeutischen Dosen nur geringe anticholinerge Aktivität zeigt, kann es die Wirkungen von starken Anticholinergika (z.B. Phenothiazine, Antiparkinson-Mittel) auf Augen, Zentralnervensystem, Darm und Blase verstärken.

Buprenorphin

Buprenorphin-haltige Arzneimitteln, da das Risiko eines Serotonin-Syndroms, eines potenziell lebensbedrohlichen Zustands, erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern, zu einer Hyperkaliämie führen oder den Abbau von Opipramoldihydrochlorid hemmen können

Die gleichzeitige Anwendung von solchen Arzneimitteln und Insidon ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel die den Plasmaspiegel von Insidon erhöhen können:

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs)

Die gleichzeitige Behandlung mit Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmstoffen und Insidon kann zu additiven Effekten auf das serotonerge System führen.

Unter Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmstoffen, wie Fluoxetin und Fluvoxamin, kann es zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen trizyklischer Psychopharmaka, wie Insidon, und in Verbindung damit zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen kommen. Gegebenenfalls ist die Dosis von Insidon zu reduzieren.

Antipsychotika

Die gleichzeitige Gabe von Antipsychotika (z. B. Phenothiazine) kann die Plasmakonzentration von Insidon erhöhen. Falls notwendig, sind entsprechende Dosisanpassungen vorzunehmen.

Methylphenidat

Methylphenidat kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen und einer verstärkten Wirkung von trizyklischen Antidepressiva führen. Es kann daher eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Cimetidin

Cimetidin kann die Plasmakonzentrationen von trizyklischen Antidepressiva, wie Insidon, steigern, daher sollte eine Dosisreduktion derselben erfolgen.

β -Blocker und Antiarrhythmika der Klasse Ic

Die gleichzeitige Anwendung von β -Blockern (z. B. Propranolol) sowie Antiarrhythmika der Klasse Ic kann zur Veränderung der Plasmakonzentration dieser Arzneimittel und von Insidon führen.

Arzneimittel die den Plasmaspiegel von Insidon erniedrigen können:

Medikamente mit leberenzyminduzierender Wirkung

Pharmaka, welche das hepatische Monooxygenase-System aktivieren (z.B. Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin), können den Metabolismus beschleunigen und die Plasmakonzentrationen von trizyklischen Antidepressiva, wie Insidon, senken, was eine eingeschränkte Wirkung zufolge hat. Es kann notwendig sein, die Dosis dieser Pharmaka anzupassen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Aufgrund von vereinzelt Berichten über nachteilige Effekte (Entwicklungsstörungen) auf den Fötus am Menschen besteht der Verdacht, dass eine Anwendung von Opipramoldihydrochlorid während der Schwangerschaft angeborene Fehlbildungen auslösen kann.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Insidon darf während der Schwangerschaft insbesondere während des ersten Trimesters der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Opipramoldihydrochlorid aufgrund des klinischen Zustandes der Frau zwingend erforderlich ist.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit:

Opipramoldihydrochlorid / Metabolite werden in die Muttermilch ausgeschieden, aber bei therapeutischen Dosen von Insidon sind keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder zu erwarten.

Fertilität:

Es liegen keine Daten vor, die eine Beeinträchtigung der Fertilität beim Menschen vermuten lassen.

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

Insidon verursacht häufig Benommenheit/Müdigkeit und andere zentralnervöse Symptome (siehe 4.8 „Nebenwirkungen“), die das Reaktionsvermögen des Patienten beeinträchtigen können. Die Patienten müssen daher auf diese Möglichkeit hingewiesen werden und vor Aktivitäten gewarnt werden, die Wachsamkeit erfordern, wie das Lenken von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten darüber hinaus gewarnt werden, dass Alkohol und andere auf das ZNS wirkende Pharmaka diesen Effekt verstärken können.

4.8 Nebenwirkungen

Obwohl einige der unten angeführten Nebenwirkungen nicht spezifisch für Opipramol berichtet wurden, wurden sie bei anderen trizyklischen Antidepressiva beobachtet.

Die Nebenwirkungen werden nach Ihrer Häufigkeit angeführt, beginnend mit den häufigsten Nebenwirkungen. Es werden dabei folgende Häufigkeitsangaben verwendet:

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Blutbildveränderungen, insbesondere Leukopenie

Sehr selten: Agranulozytose

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: verstopfte Nase

Gelegentlich: Durstgefühl

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Benommenheit/Müdigkeit;

Gelegentlich: Schlafstörungen, Erregung, Unruhe;

Selten: insbesondere bei älteren Patienten Verwirrheitszustände und Delirien

Sehr selten: Angstzustände

Nicht bekannt: Suizidversuche (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Schläfrigkeit

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Tremor, Parästhesien;

Sehr selten: epileptische Anfälle, Ataxie, motorische Störungen (Akathisie, Dyskinesien), Polyneuropathien

Augenerkrankungen

Gelegentlich: verschwommenes Sehen

Sehr selten: Glaukomanfälle

Herzerkrankungen

Häufig: Besonders zu Behandlungsbeginn Hypotonie und orthostatische Dysregulation

Gelegentlich: orthostatische Hypotonie, Palpitation, Tachykardie

Selten: Kollapszustände, Erregungsleitungsstörungen, Verstärkung einer bestehenden Herzinsuffizienz

Nicht bekannt: Verlängerung des QT-Intervalls im EKG; u. U. können Torsades de Pointes auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Mundtrockenheit

Gelegentlich: Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen, Magenbeschwerden, Geschmacksstörungen

Selten: paralytischer Ileus, insbesondere bei plötzlichem Absetzen einer längerfristigen, hoch dosierten Therapie

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Passagere Anstiege der Leberenzymaktivitäten

Sehr selten: Leberfunktionsstörungen; Ikterus, chronische Leberschäden nach lang andauernder Behandlung

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Schwitzen, allergische Hautreaktionen (Hautausschlag, Urtikaria)

Sehr selten: Haarausfall, Angioödem

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Miktionsstörungen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Libido- und Potenzstörungen

Sehr selten: Galaktorrhoe

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Ödeme

Weitere Nebenwirkungen, die nach Markteinführung spontan berichtet wurden:

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung in Form von Spontanberichten und Fällen aus der Literatur erfasst. Da solche Fälle freiwillig berichtet werden und die Populationsgröße

in der Bevölkerung nicht bestimmt werden kann, ist es nicht möglich, deren Häufigkeit sicher abzuschätzen. Solche unerwünschten Arzneimittelwirkungen werden deshalb in ihrer Häufigkeit als nicht bekannt definiert. Unerwünschte Arzneimittelreaktionen sind in System Organ Klassen nach MedDRA gelistet.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Nicht bekannt: Epidemiologische Studien hauptsächlich an Patienten ab 50 Jahren zeigten ein erhöhtes Risiko für Knochenfrakturen unter Behandlung mit Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) und trizyklischen Antidepressiva. Der zugrunde liegende Mechanismus ist unbekannt.

Untersuchungen

Nicht bekannt: Gewichtszunahme

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Die Symptome, die bei Überdosierungen berichtet werden, entsprechen denen der anderen Trizyklika. Kardiale und neurologische Störungen sind die Hauptkomplikationen. Da Kinder wesentlich empfindlicher auf akute Überdosierungen von trizyklischen Antidepressiva reagieren als Erwachsene und weil auch Todesfälle in diesem Zusammenhang berichtet wurden, soll alles unternommen werden, um Überdosierungen zu vermeiden. Bei Kindern soll eine versehentliche Aufnahme, egal welcher Menge, als ernst und möglicherweise lebensbedrohlich betrachtet werden. Bei Verdacht auf eine Überdosierung von Insidon, insbesondere bei Kindern, soll der Patient sofort in ein Spital eingewiesen und für mindestens 72 Stunden überwacht werden.

Folgende Symptome können bei einer akuten Überdosierung auftreten:

Schläfrigkeit, Benommenheit, Koma, Unruhe, vorübergehende Verwirrheitszustände, verstärkte Angst, Ataxie, Konvulsionen, Stupor, Oligurie oder Anurie, Tachykardie, eventuell auch Bradykardie, Arrhythmie, Hypotension, AV-Block, EKG-Veränderungen wie PQ-, QT-Intervallverlängerung, Torsades des Pointes, Schock, Atemdepression, selten Herzstillstand.

Therapie von Intoxikationen

Ein spezifisches Antidot ist nicht verfügbar. Die Behandlung ist symptomatisch und unterstützend. Jeder, der im Verdacht steht eine Überdosierung von Insidon erhalten zu haben – insbesondere Kinder – sollte in ein Krankenhaus eingeliefert und für mindestens 72 Stunden unter strenge Beobachtung gestellt werden.

Die Entfernung der Noxe soll durch künstliches Erbrechen bzw. Magenspülung sobald als möglich erfolgen, wenn der Patient bei vollem Bewusstsein ist. Bei Patienten mit eingeschränktem Bewusstsein sollten vor der Magenspülung die Luftwege mit einem Endotrachealtubus freigehalten und auch kein künstliches Erbrechen induziert werden. Diese Maßnahmen werden bis zu 12 Stunden und auch länger empfohlen, da der anticholinerge Effekt des Wirkstoffes die Entleerung des Magens verzögern kann. Eine Verabreichung von Aktivkohle kann die Wirkstoffabsorption reduzieren. Da berichtet wurde, dass Physostigmin schwere Bradykardie, Herzstillstand und Anfälle hervorrufen

kann, wird ein Routineeinsatz nicht empfohlen. Hämodialyse und Peritonealdialyse sind unwirksam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, Antidepressiva, Nichtselektiver Monoamin-Wiederaufnahmehemmer

ATC-Code: N06AA05

Beim Menschen wirkt Opipramol sedierend, angstlösend und geringgradig stimmungsaufhellend. Opipramol hat hohe Affinität zu den Sigma-Bindungsstellen (Typ 1 und Typ 2) und wirkt antagonistisch an den Histamin-Rezeptoren vom Typ 1. Die Affinitäten zu den Serotonin-Rezeptoren vom Typ 2A, Dopamin-Rezeptoren vom Typ 2 und den α -adrenergen Rezeptoren sind geringergradig. Im Unterschied zu den strukturverwandten trizyklischen Standard-Antidepressiva besitzt Opipramol nur geringe anticholinerge Aktivität und hemmt die Rückaufnahme von Serotonin oder Noradrenalin nicht.

Über die Sigma-Rezeptoren wirkt Opipramol modulierend im NMDA-System; protektive Wirkungen gegenüber Ischämie-bedingtem Neuronen-Verlust im Hippocampusbereich wurden tierexperimentell aufgezeigt. Der Dopamin-Turnover wird erhöht. Ähnliche modulierende Effekte auch im serotonergen und noradrenergen System sind für Sigma-Liganden beschrieben. Opipramol ist wie andere, selektivere Sigma-Liganden aktiv in verhaltenspharmakologischen Modellen, die indikativ für Anxiolyse sind, und hat vergleichsweise geringere Aktivität im Schwimmtest bei der Ratte, der als Screening-Verfahren für potenzielle Antidepressiva dient.

Insidon verursacht keine Abhängigkeit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach Einnahme wird Opipramol rasch und vollständig resorbiert. Plasmaspitzenkonzentrationen werden innerhalb von 2 bis 4 Stunden erreicht. Die maximale Plasmakonzentration sowie die AUC-Werte korrelieren linear mit der Dosis.

Nach oraler Verabreichung von 3 x 50 mg/Tag beträgt die mittlere "steady-state"-Plasmakonzentration für Opipramol 14-64 ng/ml; für den Deshydroxyethyl-Metaboliten liegt sie im Mittel 3-5mal höher.

Verteilung

Ca. 91 % des Opipramol wird an Plasmaproteine gebunden. Das apparente Verteilungsvolumen beträgt ca. 10 l/kg.

Biotransformation

Opipramol wird im Wesentlichen durch das CYP2D6-Isoenzym in der Leber metabolisiert. Der Hauptmetabolit Deshydroxyethyl-Opipramol zeigt keine relevante klinische Wirksamkeit. Bei Patienten mit CYP2D6-Mangel („poor metabolizer“) kann die maximale Plasmakonzentration von Opipramol bis zu 2,5-mal höher sein als bei normalen Metabolisierern. Bei chronischer Verabreichung sind die Eliminationshalbwertszeiten jedoch nicht verlängert, so dass eine Kumulation von Opipramol auch bei den langsamen Metabolisierern nicht zu erwarten ist.

Elimination

Opipramol wird aus dem Blut in einer Halbwertszeit von 6-11 Stunden eliminiert. Der Wirkstoff wird zu über 70 % renal eliminiert, davon bis zu etwa 10 % in unveränderter Form. Der verbleibende Teil wird metabolisiert ausgeschieden, mit Deshydroxyethyl-Opipramol als Hauptmetabolit. Ca. 30% werden mit den Fäzes ausgeschieden.

Herabgesetzte Nierenfunktion

Bei Nierenfunktionsstörung kommt es mit zunehmender Schwere der Erkrankung zu einer zunehmend verlangsamten Elimination. Bezüglich einer Leberfunktionsstörung sind keine pharmakokinetischen Daten verfügbar.

Herabgesetzte Leberfunktion

Es liegt derzeit keine Literatur zu Studien hinsichtlich der Pharmakokinetik von Opipramol bei Patienten mit herabgesetzter Leberfunktion vor. Da Opipramol jedoch hauptsächlich in der Leber metabolisiert wird, müsste die Pharmakokinetik bei Patienten mit herabgesetzter Leberfunktion verändert sein.

Ältere Patienten

Es liegen derzeit keine Studienergebnisse hinsichtlich der Pharmakokinetik bei älteren Menschen vor.

Ethnische Unterschiede

Es liegt derzeit keine Studienliteratur hinsichtlich der Pharmakokinetik bei unterschiedlichen ethnischen Gruppen vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei oralen Reproduktionsstudien an 3 verschiedenen Tierarten (Maus, Ratte und Hase) konnte kein teratogenes Potential von Opipramol festgestellt werden. Bei Versuchen mit hohen Dosen von Opipramol zeigten nur toxische Wirkungen bei den Muttertieren und ein darauf bezogenes verzögertes Wachstum der ungeborenen Jungen sowie Verlust von Embryonen. Es gab keinen Hinweis auf eine eingeschränkte Fertilität bei Ratten bei oralen Dosen bis zu 60 mg/kg pro Tag. Bei mehreren durchgeführten Standard „in vitro“ und „in vivo“ –Genotoxizitätsstudien war Opipramol frei von mutagenem Potential.

Es wurden keine Kanzerogenitätsstudie durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablette: Lactose-Monohydrat, Siliciumdioxid, Glycerin 85%, Maisstärke, Povidon (K30), Talkum, Magnesiumstearat

Überzug: Hypromellose, Vinylpyrrolidon/ Vinylacetat Copolymer, Talkum, Titandioxid (E 171)

Hülle: Sucrose, Talkum, Povidon (K30), mikrokristalline Cellulose, Eisen (III)-oxid rot (E 172), Titandioxid (E 171), Macrogl 8000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pergamin/Aluminium-Kunststoffblisterpackung zu 50 und 100 Stück.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals, F-69100 Villeurbanne, Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 12034

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. August 1962

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. August 2006

10. STAND DER INFORMATION

01/2021

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, NR