

**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL****Opipramol-ratiopharm® 50 mg  
Filmtabletten****Opipramol-ratiopharm® 100 mg  
Filmtabletten**

Wirkstoff: Opipramoldihydrochlorid

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE  
ZUSAMMENSETZUNG****Opipramol-ratiopharm® 50 mg  
Filmtabletten**1 Filmtablette enthält 50 mg  
Opipramoldihydrochlorid.**Opipramol-ratiopharm® 100 mg  
Filmtabletten**1 Filmtablette enthält 100 mg  
Opipramoldihydrochlorid.Die vollständige Auflistung der sonstigen  
Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtabletten

**Opipramol-ratiopharm® 50 mg  
Filmtabletten**

Gelb-braune, runde Filmtabletten

**Opipramol-ratiopharm® 100 mg  
Filmtabletten**Gelb-braune, runde Filmtabletten mit beid-  
seitiger Bruchkerbe.Die Filmtablette kann in gleiche Hälften ge-  
teilt werden.**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

- Generalisierte Angststörung
- Somatoforme Störungen

**4.2 Dosierung,  
Art und Dauer der Anwendung**Die Behandlung ist grundsätzlich von der  
Ärztin/dem Arzt zu überwachen.ErwachseneDie Dosierung beträgt bei Erwachsenen in  
der Regel morgens und mittags je 50 mg  
Opipramoldihydrochlorid und abends  
100 mg Opipramoldihydrochlorid.Die Tagesdosis kann in Abhängigkeit von  
der individuellen Reaktion des Patienten  
auf bis zu 1-mal täglich 50–100 mg  
Opipramoldihydrochlorid, vorzugsweise  
abends, reduziert bzw. auf bis zu 3-mal  
täglich 100 mg Opipramoldihydrochlorid  
gesteigert werden.Kinder ab 6 JahrenKinder ab 6 Jahren erhalten etwa 3 mg  
Opipramoldihydrochlorid/kg Körpergewicht,  
entsprechend 50–100 mg Opipramoldihy-  
drochlorid täglich.Da die Erfahrungen mit Opipramol in der  
Pädiatrie begrenzt sind, stellt diese Dosie-  
rungsempfehlung nur eine Rahmenrichtlinie  
dar.Kinder unter 6 JahrenDieses Arzneimittel ist nicht für die Anwen-  
dung bei Kindern unter 6 Jahren bestimmt.Die Filmtabletten sollten unzerkaut jeweils  
zu oder nach den Mahlzeiten eingenom-  
men werden.Da die Wirkung von Opipramol nicht  
schlagartig in Erscheinung tritt, sondern die  
Besserung der Stimmungslage allmählich  
erfolgt, sollte das Arzneimittel mindestens  
während 2 Wochen regelmäßig eingenom-  
men werden.Eine durchschnittliche Behandlungsdauer  
von 1–2 Monaten ist ratsam.**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Opipramol,  
trizyklische Antidepressiva oder einen  
der sonstigen Bestandteile
- Kombination mit MAO-Hemmern (MAO-  
Hemmer sollen mindestens 14 Tage vor  
der Behandlung mit Opipramol abge-  
setzt werden; das gleiche gilt für Opipa-  
ramol, wenn anschließend MAO-Hemmer  
verabreicht werden)
- akute Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika-  
oder Psychopharmaka-Intoxikationen
- akute Delirien
- akutes Harnverhalten
- Prostatahyperplasie mit Restharnbildung
- paralytischer Ileus
- vorbestehende höhergradige AV-Block-  
ierungen oder diffuse supraventrikuläre  
oder ventrikuläre Reizleitungsstörun-  
gen
- unbehandeltes Engwinkelglaukom

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-  
sichtsmaßnahmen für die Anwendung**Opipramol darf nur mit besonderer Vorsicht  
angewendet werden bei

- Leber- und Nierenerkrankungen
- erhöhter Krampfbereitschaft (z. B. bei  
Hirnschäden verschiedener Ätiologie,  
Epilepsien, Alkoholismus)
- Prostatahyperplasie ohne Restharnbil-  
dung
- Störung der Blutbildung
- zerebrovaskulärer Insuffizienz
- Hypokaliämie
- Bradykardie
- angeborenem langen QT-Syndrom oder  
anderen klinisch signifikanten kardialen  
Störungen (insbesondere Erregungslei-  
tungsstörungen, Arrhythmien). Hierbei  
sollten Patienten mit vorbestehendem  
AV-Block I. Grades oder anderen Erre-  
gungsleitungsstörungen nur unter eng-  
maschigen EKG-Kontrollen behandelt  
werden (siehe auch Abschnitt 4.3 „Ge-  
genanzeigen“).
- gleichzeitiger Behandlung mit Arznei-  
mitteln, die ebenfalls das QT-Intervall im  
EKG verlängern oder eine Hypokaliämie  
hervorrufen können (siehe Abschnitt 4.5  
„Wechselwirkungen mit anderen Arznei-  
mitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Da unter Antidepressiva sehr selten Blut-  
bildveränderungen (Neutropenie, Agranulo-  
zytose) vorkommen können, sollte auch  
unter Opipramol das Blutbild kontrolliert  
werden, insbesondere beim Auftreten von  
Fieber, gripalen Infekten und Angina.Beim Auftreten allergischer Hautreaktionen  
sind die Arzneimittel abzusetzen.Bei Langzeitbehandlung empfiehlt es sich,  
die Leberwerte zu kontrollieren.

Opipramol verursacht keine Abhängigkeit.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen  
Arzneimitteln und sonstige  
Wechselwirkungen**Die Therapie mit Opipramol schließt eine  
zusätzliche Therapie mit Neuroleptika,  
Hypnotika und Tranquilizern (z. B. Barbitur-  
ate, Benzodiazepine) nicht aus. Dabei ist  
zu beachten, dass einige präparatespezifi-  
sche Wirkungen, insbesondere zentral-  
dämpfende Effekte, bei kombinierter Medi-  
kation verstärkt in Erscheinung treten kön-  
nen. Gleiches gilt für die Sedierung nach  
systemischen Anästhetika.Die Kombination mit Alkohol kann zu Be-  
nommenheit führen.Die Wirkung vor allem von starken Anticho-  
linergika, wie z. B. Antiparkinsonmitteln und  
Phenothiazinen, kann verstärkt werden.Die gleichzeitige Behandlung mit Sero-  
tonin-Wiederaufnahme-Hemmstoffen und  
Opipramol kann zu additiven Effekten auf  
das serotonerge System führen. Unter  
Fluoxetin und Fluvoxamin kann es zu einer  
Erhöhung der Plasmakonzentrationen tri-  
zyklischer Psychopharmaka und in Verbin-  
dung damit zu einer Verstärkung der Ne-  
benwirkungen kommen. Gegebenenfalls ist  
die Dosis von Opipramol zu reduzieren.Zur Anwendung mit MAO-Hemmern siehe  
4.3 „Gegenanzeigen“.Die gleichzeitige Anwendung von  $\beta$ -Blo-  
ckern (z. B. Propranolol), Antiarrhythmika  
der Klasse IC sowie Arzneimitteln aus der  
Gruppe der trizyklischen Antidepressiva  
und Arzneimitteln, die das mikrosomale  
Enzymsystem der Leber (Monoxygenasen)  
beeinflussen, können zur Veränderung  
der Plasmakonzentration dieser Arzneimit-  
tel und von Opipramol führen.Barbiturate und Antikonvulsiva können die  
Plasmakonzentration von Opipramol sen-  
ken und damit den therapeutischen Effekt  
abschwächen.Die gleichzeitige Anwendung von Neuro-  
leptika (z. B. Phenothiazine) kann die Plas-  
makonzentration von Opipramol erhöhen.  
Falls notwendig, sind entsprechende Do-  
sisanpassungen vorzunehmen.Die gleichzeitige Anwendung von Arznei-  
mitteln, die ebenfalls das QT-Intervall ver-  
längern (z. B. Antiarrhythmika Klasse IA  
oder III, Makrolid-Antibiotika, Cisaprid, Ma-  
lariamittel, Neuroleptika, Antihistaminika),  
zu einer Hypokaliämie führen (z. B. be-  
stimmte Diuretika) oder den hepatischen  
Abbau von Opipramol hemmen können, ist  
zu vermeiden.**4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**Für Opipramol liegen keine Daten über ex-  
ponierte Schwangere vor.Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf  
schädliche Auswirkungen von Opipramol  
auf die embryonale Entwicklung oder die  
Fertilität schließen (siehe Abschnitt 5.3  
„Präklinische Daten zur Sicherheit“). Opi-  
pramol soll während der Schwangerschaft  
insbesondere im ersten Trimenon nur bei  
zwingender Indikation verordnet werden.Opipramol soll in der Stillzeit nicht ange-  
wendet werden, da der Wirkstoff in gerin-

	Häufig (1 – 10 %)	Gelegentlich (0,1 – 1 %)	Selten (0,01 – 0,1 %)	Sehr selten (< 0,01 %), einschl. Einzelfälle
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Blutbildveränderungen, insb. Leukopenien	Agranulozytosen
Endokrine Erkrankungen		Ejakulationsstörungen, erektile Impotenz	Galaktorrhoe	
Erkrankungen des Nervensystems	Besonders zu Beginn der Behandlung Müdigkeit, Mundtrockenheit, verstopfte Nase	Schwindel, Benommenheit, Miktionsstörungen, Akkomodationsstörungen, Tremor, Gewichtszunahme, Durstgefühl	Erregungszustände, Kopfschmerzen, Parästhesien, insb. bei älteren Patienten, Verwirrheitszustände und Delirien, insb. bei plötzlichem Absetzen einer längerfristigen, hoch dosierten Therapie, Unruhe, Schweißausbrüche und Schlafstörungen	Zerebrale Krampfanfälle, motorische Störungen (Akathisie, Dyskinesien, Ataxie), Polyneuropathien, Glaukomanfälle, Angstzustände
Herzerkrankungen/Gefäß-erkrankungen	Besonders zu Behandlungsbeginn Hypotonie und orthostatische Dysregulation	Tachykardie, Palpitationen	Kollapszustände, Erregungsleitungsstörungen, Verstärkung einer bestehenden Herzinsuffizienz	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Obstipation	Magenbeschwerden, Geschmacksstörungen, paralytischer Ileus, insb. bei plötzlichem Absetzen einer längerfristigen, hoch dosierten Therapie, Übelkeit und Erbrechen	
Leber- und Gallenerkrankungen		Passagere Anstiege der Leberenzymaktivitäten		Schwere Leberfunktionsstörungen, nach langfristiger Behandlung Ikterus und chronische Leberschäden
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Allergische Hautreaktionen (Exanthem, Urtikaria)	Ödeme	Haarausfall
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnsperre	

gen Mengen in die Muttermilch übertritt. Bei zwingender Indikation ist abzustillen.

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

Diese Arzneimittel können auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit 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 Alkohol.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle oben

Bei der Behandlung mit Opipramol ist, insbesondere zu Beginn der Behandlung bzw. bei höherer Dosierung, Hypotonie bzw. orthostatische Dysregulation und eine reflektorische Beschleunigung der Herzfrequenz nicht auszuschließen. Opipramol kann das QT-Intervall im EKG verlängern; u. U. können Torsade de pointes auftreten. In diesen Fällen ist die Behandlung mit Opipramol abzubrechen.

Ein plötzliches Absetzen einer längerfristigen hoch dosierten Therapie mit Opipramol sollte vermieden werden, da hier mit Absetzsymptomen wie Unruhe, Schweißaus-

brüchen, Übelkeit, Erbrechen und Schlafstörungen zu rechnen ist.

#### 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

##### a) Symptome

Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Benommenheit, Unruhe, Koma, Stupor, vorübergehende Verwirrheitszustände, verstärkte Angst, Ataxie, Krämpfe, Oligurie, Anurie, Schock, Atemdepression.

Kardiovaskulär: Hypotonie, Tachykardie oder Bradykardie, EKG-Veränderungen wie PQ-, QT-Intervallverlängerung, Torsade des pointes, Herz- und Kreislaufversagen, AV-Block.

##### b) Notfallmaßnahmen

Ein spezifisches Antidot ist nicht verfügbar. Entfernung der Noxe durch Erbrechen und/oder Magenspülung. Einweisung in klinische

Behandlung unter Sicherung der Vitalfunktionen. Kontinuierliche Herz-Kreislauf-Überwachung über mindestens 48 Stunden.

Bei Überdosierung sind folgende Maßnahmen einzuleiten

- Ateminsuffizienz: Intubation und künstliche Beatmung
- Schwere Hypotonie: entsprechende Lagerung; Plasmaexpander, Dopamin oder Dobutamin als Tropfinfusion
- Herzrhythmusstörungen: individuelle Behandlung; gegebenenfalls Herzschrittmacher; Ausgleich niedriger Kaliumwerte und möglicher Azidose
- Krämpfe: Verabreichung von Diazepam i.v. oder eines anderen krampflösenden Arzneimittels, wie z.B. Phenobarbital oder Paraldehyd (Vorsicht vor eventueller Verstärkung von bestehender Ateminsuffizienz, Hypotonie oder Koma durch diese Substanzen)
- Dialyse und Hämodialyse sind kaum von Nutzen

Da Kinder wesentlich empfindlicher auf akute Überdosierungen von trizyklischen Antidepressiva/Anxiolytika reagieren als Erwachsene und da ernste Zwischenfälle berichtet wurden, sollten alle möglichen Maßnahmen ergriffen werden, um Überdosierungen zu verhindern; sollten sie trotzdem eintreten, sind die Symptome der Überdosierung ernst zu nehmen und mit großer Sorgfalt zu behandeln.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sedativa/Anxiolytika  
ATC-Code: N06AA05

Neben bekannten antagonistischen Wirkungen an  $H_1$ -,  $D_2$ -,  $5-HT_{2A}$ - und  $\alpha_1$ -Rezeptoren haben neuere Untersuchungen eine hohe Affinität für Sigmarezeptoren ( $\sigma_1 > \sigma_2$ ) nachgewiesen. Über diese Bindungsstellen vermittelte Effekte beeinflussen u. a. die Funktion von NMDA-Rezeptoren sowie Transmission und Stoffwechsel von Dopamin im ZNS. Opipramol unterscheidet sich deutlich vom Wirkprofil klassischer trizyklischer Antidepressiva, da keine Hemmung der Wiederaufnahme von aminergen Neurotransmittern stattfindet. Im Tierexperiment sind u. a. sedierende, anxiolytische, lokomotionshemmende und dem stereotypen und aggressiven Verhalten entgegenwirkende Effekte nachgewiesen worden. Beim Menschen wirkt Opipramol sedierend, angstlösend und geringgradig stimmungsaufhellend. Die beruhigende Wirkung tritt vor Einsetzen der stimmungsaufhellenden in Erscheinung.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Pharmakokinetische Experimente am Menschen belegen eine gute und schnelle Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt mit maximalen Plasma-Konzentrationsspiegeln 3 h nach oraler Applikation. Bei der Leberpassage erfolgt eine teilweise Metabolisierung zu Deshydroxyethyl-Opipramol. Opipramol hat eine relativ hohe Plasma-Eiweiß-Bindung (> 90 %) und reichert sich insbesondere in peripheren parenchymatösen Organen an. Das Verteilungsvolumen beträgt ca. 10 l/kg. Der Anteil des ins ZNS verteilten Opipramols ist relativ gering. Die Eliminationshalbwertszeit liegt, individuell unterschiedlich, zwischen 6 und 9 Stunden. Nach wiederholter oraler Verabreichung von 3-mal 50 mg pro Tag betrug die Plasmakonzentration von Opipramol 12 Stunden nach der letzten Einnahme zwischen 14 und 64 ng/ml, die Konzentration des Primärmetaboliten lag im Mittel 3- bis 5-mal höher als diejenige von Opipramol. Für die Metabolisierung und Bioinaktivierung von Opipramol (Deshydroxylierung) spielt offensichtlich das Cytochrom-P450-Enzym CYP2D6 eine Rolle. 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. Der Wirkstoff wird zu über 70 % renal eliminiert, davon bis zu etwa 10 % in unveränderter Form. Der restliche Anteil wird über die Faeces ausgeschieden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Dosisreduktion von Opipramol erforderlich sein, da mit zunehmender Schwere der Erkrankung eine verlangsamte Elimination einhergeht.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die akute Toxizität am Versuchstier ist relativ gering, Vergiftungssymptome betreffen vorwiegend das ZNS (siehe auch Abschnitt 4.9 „Überdosierung“). Subchronische und chronische Applikationen sehr hoher Dosen verursachen ZNS-Symptome, Leber- und Lungenschäden, Haut- und Fellveränderungen sowie speziesspezifisch eine Kataraktbildung.

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial.

Tierexperimentelle Studien zeigten keine Beeinträchtigung der Fertilität durch Opipramol. In Embryotoxizitätsstudien traten keine teratogenen Wirkungen auf, aber im maternalen toxischen Dosisbereich wurden embryotoxische Effekte beobachtet. Studien zur Peri- und Postnataltoxizität wurden nicht durchgeführt.

Die Gefahr von Missbrauch und Abhängigkeitsentwicklung ist nicht erkennbar.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Vorverkleisterte Stärke (Mais), Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Macrogol 6000, Hypromellose (5 mPas), Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172).

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackung aus Aluminiumfolie mit Kreuzperforation und PVC-Folie.

Packungen mit 20, 50 und 100 Filmtabletten

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine speziellen Hinweise.

**7. INHABER DER ZULASSUNGEN**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

*Opipramol-ratiopharm® 50 mg Filmtabletten*  
58010.00.00

*Opipramol-ratiopharm® 100 mg Filmtabletten*  
62505.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN**

*Opipramol-ratiopharm® 50 mg Filmtabletten*  
05.01.2006

*Opipramol-ratiopharm® 100 mg Filmtabletten*  
13.02.2006

**10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2015

**11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

**Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH  
zur Bioverfügbarkeit von Opipramol-ratiopharm® Filmtabletten**

Für *Opipramol-ratiopharm® 50 mg Filmtabletten* wurde im Jahr 2003 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 28 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Opipramol nach Gabe von 1 Filmtablette *Opipramol-ratiopharm® 50 mg Filmtabletten* bzw. 1 Dragee Referenzpräparat:

	<b>Opipramol-ratiopharm® 50 mg Filmtabletten</b> (MW ± SD)	<b>Referenzpräparat</b> (MW ± SD)
$C_{max}$ [ng/ml]	26,34 ± 12,35	25,88 ± 11,01
$t_{max}$ [h]	3,45 ± 1,56	3,16 ± 1,49
AUC [h × ng/ml]	312,8 ± 91,66	297,15 ± 83,53

$C_{max}$  maximale Plasmakonzentration  
 $t_{max}$  Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration  
 AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve  
 MW Mittelwert  
 SD Standardabweichung

**Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid**

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Opipramol-ratiopharm® 50 mg Filmtabletten* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 105,27 % (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.

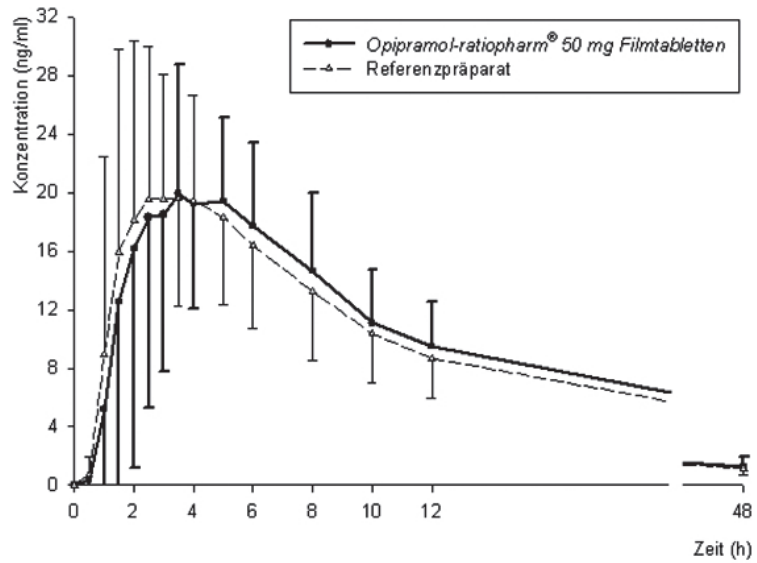


Abb.: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Opipramol nach Gabe von 1 Filmtablette *Opipramol-ratiopharm® 50 mg Filmtabletten* bzw. 1 Dragee Referenzpräparat.