

יוני 2012

סאנופי-אוונטיס ישראל בע"מ

שם התכשיר:

Surmontil 25mg tablets

חומר פעיל:

Trimipramine (as maleate) 25mg

ההתוויה המאושרת הינה:

Antidepressant

חברת סאנופי אוונטיס מבקשת להודיע על עדכון העלונים לרופא ולצרכן בחודש אפריל 2012. העלונים בהם מסומנים העדכונים מצורפים להודעה זו. מידע חדש מסומן בצהוב. מידע שהוסר/הוחלף מסומן באדום עם קו מחיקה. מידע שהינו שינוי עריכה או מיקום בעלון מסומן בירוק.

העלונים המעודכנים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות וניתן לקבלם מודפסים על ידי פנייה לבעל הרישום, סאנופי-אוונטיס ישראל בע"מ, רח' בני גאון 10 נתניה או בטלפון: 09-8633700.

מצורף הקישור לאתר משרד הבריאות <http://www.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/index.asp>.

בברכה,

עירית זאב
רוקחת ממונה



יש להוסיף: "פורמט עלון זה נקבע ע"י משרד הבריאות ותוכנו נבדק ואושר"

עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו - 1986

תרופה זו חייבת במרשם רופא

קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה:

1. שם התכשיר וצורתו: Surmontil 25mg Tablets

2. הרכב: כל טבליה מכילה Trimipramine (as maleate) 25mg
התכשיר מכיל גלוטן

חומרים בלתי פעילים:

Wheat starch, silica colloidal hydrated, magnesium stearate.

התכשיר מכיל גלוטן

קבוצה תרופוטיית: **Dibenzazepine-derivative** Tricyclic antidepressants

3. פעילות רפואית: נוגד דיכאון

4. מתי אין להשתמש בתכשיר?

(x) אין להשתמש אם ידועה רגישות ל- trimipramine או לאחד ממרכיבי התרופה או לתרופות אחרות מאותה משפחה פרמקולוגית (נוגדי דיכאון טריציקליים)
 (x) אין להשתמש בחולים **זמן קצר** **מדי** לאחר התקף לב
 (x) אין להשתמש אם סבלת לאחרונה מאוטם שריר הלב
 (x) אין להשתמש אם הינך סובלת מגלאוקומה **או מבעיות בפרוסטטה**
 (x) אין להשתמש אם הינך סובלת מקשיים במתן שתן הנובעים מבעיות בפרוסטטה או בעיות אחרות
 (x) אין להשתמש אם הינך סובלת מאי סבילות או אלרגיה לגלוטן
 (x) אין להשתמש אם הינך נוטלת sultopride (תכשיר הרגעה)
 (x) אין להשתמש בתכשיר זה אם הינך מטופלת בו זמנית בתרופות מקבוצת **מעכבי בולמי** מונואמינאווקסי **אז** (לדיכאון) או בתוך 14 ימים מהפסקת הטיפול בהן

5. (x) אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול

(x) אם הינך בהריון או (x) מיניקה

(x) אם הינך סובלת או סבלת בעבר מליקוי בתפקוד:

(x) מערכת הנשימה (כגון אסטמה)

(x) הלב ו/או כלי דם

(x) עיניים (כגון גלאוקומה)

(x) הכבד

(x) הכליה/מערכת השתן

(x) מערכת העיכול (כגון אולקוס, עצירות כרונית)

(x) בלוטת התריס (תירואיד)

(x) מערכת הדם (כגון קרישה וכו')

(x) מערכת העצבים

(x) מאלכוהוליזם

(x) מעוותות

(x) מאפילפסיה (מחלת הנפילה)

(x) אם הינך מקבל(ת) טיפול חשמל (ECT)

6. איך תשפיע התרופה על חיי היום יום שלך?

(x) השימוש בתרופה זו עלול לפגום בערנות ועל כן מחייב זהירות בנהיגה ברכב, בהפעלת מכונות מסוכנות ובכל פעילות המחייבת עירנות. באשר לילדים יש להזהירם מרכיבה על אופניים או ממשחקים בקרבת הכביש וכדומה.

(x) אין לשתות יינות או משקאות חריפים בתקופת הטיפול עם התרופה.

(x) תרופה זו עלולה לגרום לרגישות מיוחדת עם חשיפה לשמש, על כן המנע מחשיפה לשמש ודאג להגנה מתאימה (בגדים ארוכים, כובע, משחות הגנה וכו')

7. אזהרות:

יש לעקוב אחר החמרה קלינית, התנהגויות או מחשבות אובדנית או כל שינוי התנהגותי, בעיקר בתחילת הטיפול, בשינוי במינן או בהפסקת הטיפול, אם הנך חווה תופעות אלו פנה לרופא מיד.

(x) אם הינך רגיש/ה למזון כלשהו או לתרופה כלשהי, עליך להודיע על-כך לרופא לפני נטילת התרופה

(x) אם הינך עומד/ת לעבור ניתוח (כולל דנטלי) או כל פעולה הכרוכה בהרדמה יש לדווח לרופא המרדים על נטילת תרופה זו.

8. תגובות בין תרופתיות:

אם הינך נוטל/ת תרופה נוספת, או אם גמרת זה עתה הטיפול בתרופה אחרת **כולל תרופות ללא מרשם או תכשירים טבעיים** עליך לדווח לרופא המטפל כדי למנוע סיכונים או אי-יעילות הנובעים מתגובות בין-תרופתיות. (X) במיוחד, לגבי תרופות מהקבוצות הבאות:

(x) תרופות המשפיעות על מערכת העצבים המרכזית (כגון: תרופות להרגעה, לשינה, לפרקינסון, למניעת עוויתות, לאפילפסיה, נגד אלרגיות, חומרים מרדמים לניתוחים ומשככי כאבים נרקוטיים)

(x) תרופות להורדת לחץ דם

(x) תרופות נגד שיעול והצטננות

(x) ברביטורטים

(x) תרופות לבלוטת התריס

(x) תרופות אנטיכולינרגיות או בעלות פעילות אנטיכולינרגית (כגון תכשירים נגד עוויתות בבטן, אטרופין, סקופולאמין)

(x) צימטידין (לאולקוס)

(x) פניטואין (לעוויתות)

(x) קינידין, פרוקאינאמיד (ללב)

(x) אלכוהול, קלונדין (לחץ דם ולמיגרנה), סולפירם ("אנטאביוז" – לגמילה)

(x) סוקצינילכולין (חוסם עצב/שריר)

אין ליטול בו זמנית, ובתוך 14 יום מתום הטיפול **במעכב בבלוץ** מונואמינואוקסידאז (לדיכאון) – ראה לעיל

9. תופעות לוואי:

בנוסף לפעילות הרצויה של התרופה, בזמן השימוש בה עלולות להופיע השפעות לוואי (X) כגון:

(x) יובש בפה (x) **שלשול** **עצירות** (x) טשטוש ראייה (x) **בחילה** (x) נמנום (בעיקר בתחילת הטיפול), (x) **עליה במשקל**

(x) נפילת לחץ הדם ותחושת חולשה וסחרחורת במעבר משכיבה/ישיבה לעמידה

(X) בעיות במיקוד הראייה (x) **האצת קצב הלב** (x) **הזעה**, (x) **קושי בהטלת שתן**, (x) **הגדלת החזה**, (x) **הפרשת חלב**

המחזה, (x) **גלי חום** (x) **אין אונות**, (x) תגובה אלרגית עורית, (x) **קושי בשטף דיבור**

- ייתכנו שינויים בתוצאות בבדיקת דם (היפראזופיליה, לויקופניה, טרומבוציטופניה, אגרנולוציטוזיס) **העלולים**

לפולים לגרום לחום בלתי מוסבר, תסמינים של דלקת, דימום מהאף או דימום בחניכיים- אם הנך חש תופעות אלו

יש לפנות לרופא מיד

- נצפתה עלייה בסיכון לשברים בעצמות במטופלים שלוקחים **תרופה מסוג תרופה זה**.

(x) **כאב ראש** (x) **סחרחורת** (x) **חולשה** (x) **טעם רע בפה** (x) **עליה במשקל** (x) **הזעה** (x) **האצת קצב הלב**

— (x) **הגדלת החזה** (x) **גלי חום** (x) **אין אונות** (x) **אם התופעות הנ"ל מתמשכות ולא מטרידות יש לפנות לרופא**

(X) **תופעות המחייבות התייחסות מיוחדת:**

(x) **נדודי שינה או עצבנות בתחילת הטיפול** (x) **גירוי או פריחה בעור** (x) **חום גבוה מאוד** (x) **קושי בבלעיה** (x) **רעד** (x)

עצירות, חסימת מעיים (x) **כאב גרון** (x) **שינוי בלחץ הדם**—

(x) **הזיות** (x) **כאב בעיניים** (x) **קושי בדיבור** (x) **קשיים בתנועה** (x) **קושי בהטלת שתן** (x) **(נדירות) הפסק הטיפול ופנה**

לרופא!

(X) דווחו מקרים של מחשבות אובדניות או התנהגות אובדנית בזמן הטיפול בתרופה או בזמן קרוב לאחר הפסקת נטילתה.

כשנטלים מינון גבוה:

בעיות בלב (בעיות בהולכה ובקצב הלב)

נדיר:

רעד, פרקוסים בחולים מסוימים, **בלבול זמני**

נדיר ביותר:

בעיות רציניות בכבד (דלקת כבד), **התעלפות**

(x) בכל מקרה שבו הינך מרגיש/ה תופעות לוואי שלא צוינו בעלון זה, או אם חל שינוי בהרגשתך הכללית עליך

להתייעץ עם הרופא מיד.

10. מינון : (x) מינון לפי הוראות הרופא בלבד (x) אין לעבור על המנה המומלצת.
(x) יש להשתמש בתרופה זו בזמנים קצובים כפי שנקבע ע"י הרופא המטפל.
(x) אם שכחת ליטול תרופה זו בזמן הקצוב יש ליטול מנה מיד שכנזכרת; אך בשום אופן אין ליטול שתי מנות ביחד!

11. אופן השימוש:

(x) אין ללעוס! לבלוע את התרופה עם (x) ~~מעט~~-מים
(x) יש ליטול התרופה (x) עם או בין הארוחות () אחרי () לפני ארוחה

12. כיצד תוכלי לסייע להצלחת הטיפול?

(x) עליך להשלים את הטיפול שהומלץ על-ידי הרופא
(x) גם אם חל שיפור במצב בריאותך אין להפסיק הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם רופא, וגם אז באופן הדרגתי.

13. מנע הרעלה!

תרופה זו וכל תרופה אחרת יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם של ילדים ו/או תינוקות ועל-ידי כך תמנע הרעלה.
אם נטלת מנת יתר או אם בטעות בלע ילד מן התרופה, פנה מיד לחדר מיון של בית-חולים, והבא אריזת התרופה איתך.
אל תגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מרופא!

14. תרופה זו נרשמה לטיפול במחלתך, בחולה אחר/ת, היא עלולה להזיק. אל תיתן תרופה זו לקרוביך, שכניך או מכריך.

15. אין ליטול תרופות בחושך! בדוק התווית והמנה בכל פעם שהינך נוטל תרופה. הרכבי משקפיים אם הינך זקוק/ה להם.

16. אחסנה: (x) ~~אחסן בטמפרטורת החדר~~ (אין לאחסן מעל $25^{\circ}C$) .

(X) הגן מאור ולחות.

גם לפי תנאי האריזה/אחסנה המומלצים, תרופות נשמרות לתקופה מוגבלת בלבד. נא לשים לב לתאריך התפוגה של התכשיר! בכל מקרה של ספק, עליך להיוועץ ברוקח שסיפק לך את התרופה.
אין לאחסן תרופות שונות באותה אריזה.

עלון זה לא כולל את כל המידע על התכשיר. אם יש לך שאלה כלשהי או אינך בטוח בדבר מה אנא פנה לרופא.

מס' רישום התרופה: 1122121000

יצרן: פאמאר ליון צרפת

בעל הרישום: סאנופי-אוונטיס ישראל בע"מ כתובת: ת.ד. 8090, נתניה 42504

יש להוסיף: "פורמט עלון זה נקבע ע"י משרד הבריאות ותוכנו נבדק ואושר"

SURMONTIL TABLETS 25mg – Data Sheet

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

SURMONTIL 25mg, scored tablet

2. ACTIVE INGREDIENT

Trimipramine Maleate EP 34.9mg equivalent to 25 mg trimipramine per tablet

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Antidepressant

4.2 Posology and method of administration

Dosage:

Dosage should be initiated at a low level and increased gradually, noting carefully the clinical response and any evidence of intolerance.

Lower dosages are recommended for elderly patients and adolescents. Lower dosages are also recommended for outpatients as compared to hospitalized patients who will be under close supervision. It is not possible to prescribe a single dosage schedule of Surmontil that will be therapeutically effective in all patients. The physical psychodynamic factors contributing to depressive symptomatology are very complex; spontaneous remissions or exacerbations of depressive symptoms may occur with or without drug therapy. Consequently, the recommended dosage regimens are furnished as a guide which may be modified by factors such as the age of the patient, chronicity and severity of the disease, medical condition of the patient, and degree of psychotherapeutic support.

Most antidepressant drugs have a lag period of ten days to four weeks before a therapeutic response is noted. Increasing the dose will not shorten this period but rather increase the incidence of adverse reactions.

Usual Adult Dose

Outpatients and Office Patients --Initially, 75 mg/day in divided doses, increased to 150 mg/day. Dosages over 200 mg/day are not recommended. Maintenance therapy is in the range of 50 to 150 mg/day. For convenient therapy and to facilitate patient compliance, the total dosage requirement may be given at bedtime.

Hospitalized Patients --Initially, 100 mg/day in divided doses. This may be increased gradually in a few days to 200 mg/day, depending upon individual response and tolerance. If improvement does not occur in 2 to 3 weeks, the dose may be increased to the maximum recommended dose of 250 to 300 mg/day.

Adolescent and Geriatric Patients –

Initially, a dose of 50 mg/day is recommended, with gradual increments up to 100 mg/day, depending upon patient response and tolerance.

Maintenance –

Following remission, maintenance medication may be required for a longer period of time, at the lowest dose that will maintain remission. Maintenance therapy is preferably administered as a single dose at bedtime. To minimize relapse, maintenance therapy should be continued for about three months.

Method of administration:

The pharmacokinetic characteristics of this medication render it suitable for a single daily dosing, during or between meals.

The medication may be administered in the evening to facilitate sleep.

Treatment duration:

The administration of an antidepressant corresponds to symptomatic treatment. An episode of depression requires several months (generally about 6 months) of treatment to avoid relapse of the depression.

Concomitant psychotropes:

Combination with a sedative or anti-anxiety drug may prove useful at the start of the treatment to counter the onset or exacerbation of anxiety. However, anti-anxiety drugs do not necessarily provide protection against disinhibition.

High-risk populations

The elderly:

Start the treatment at a low dose, i.e. in practice half the lowest recommended dose

(see 5.2 Pharmacokinetic properties).

If the dose needs to be increased, this should take place gradually under clinical supervision since the adverse effects exerted by imipramines may have serious consequences in the elderly (falls, confusion).

Liver and kidney impairment:

Reduce the dose (see 5.2 Pharmacokinetic properties).

4.3 Contra-indication

This medication SHOULD NEVER BE prescribed in the following cases:

- Hypersensitivity to the active substance trimipramine or to any of the excipients.
 - Known risk of angle-closure glaucoma.
 - Possible urinary retention due to urethra/prostate disorders.
 - Recent myocardial infarction.
 - Combination with sultopride (see interactions with other medicaments).
 - Hypersensitivity or intolerance to gluten because of the presence of wheat starch (gluten),
- The concomitant use of monoamine oxidase inhibitors (MAOI) and tricyclic compounds similar to Surmontil has caused severe hyperpyretic reactions, convulsive crises, and death in some patients. At least two weeks should elapse after cessation of therapy with MAOI before instituting therapy with Surmontil. Initial dosage should be low and increased gradually with caution and careful observation of the patient. The drug is contraindicated during the acute recovery period after a myocardial infarction.

IT IS GENERALLY INADVISABLE to prescribe this medication in the following situations :

- Combination with alcohol, clonidine or analogues, alpha and beta sympathomimetics (adrenaline, noradrenaline, dopamine for systemic action by parenteral route) (see Interactions with other medicaments).

4.4 Special warnings and special precautions for use

Warnings

Suicide/suicidal thoughts or clinical worsening

Depression is associated with an increased risk of suicidal thoughts, self harm and suicide (suicide – related events). This risk persists until significant remission occurs. As improvement may not occur during the first few weeks or more of treatment, patients should be closely monitored until such improvement occurs. It is general clinical experience that the risk of suicide may increase in the early stages of recovery.

Patients with a history of suicide – related events, or those exhibiting a significant degree of suicidal ideation prior to commencement of treatment are known to be at greater risk of suicidal thoughts or suicide attempts, and should receive careful monitoring during treatment. A meta – analysis of placebo – controlled clinical trials of antidepressant drugs in adult patients with psychiatric disorders showed an increased risk of suicidal behaviour with antidepressants compared to placebo in patients less than 25 years old.

Close supervision of patients and in particular those at high risk should accompany drug therapy especially in early treatment and following dose changes. Patients (and caregivers of patients) should be alerted about the need to monitor for any clinical worsening, suicidal behaviour or thoughts and unusual changes in behaviour and to seek medical advice immediately if these symptoms present.

The elderly are particularly liable to experience adverse reactions, especially agitation, confusion and postural hypotension.

Since rare cases of withdrawal effects (headaches, malaise, nausea, anxiety, sleep disorders) have been observed on treatment discontinuation, it is recommended to reduce the dose gradually and monitor the patient particularly carefully during this period.

Special precautions for use

Insomnia or nervousness at the start of the treatment may require a dosage reduction or short-term symptomatic treatment.

If the patient shows a clear manic swing, discontinue the trimipramine treatment and generally prescribe a sedative neuroleptic.

In epileptics or those with a history of epilepsy it is prudent to reinforce clinical and EEG monitoring because of the possible reduction in the seizure threshold. Stop the treatment if seizures occur.

Trimipramine should be used with caution:

- in elderly subjects presenting with:
- enhanced sensitivity to postural hypotension and sedation.
- chronic constipation (possible induction of paralytic ileus)
- possible prostate hypertrophy;
- in subjects suffering from certain cardiovascular disorders because of the quinidine-like, tachycardiac and hypertensive effects exerted by the members of this drug category;
- in patients with liver and kidney impairment because of possible overdosing (see 5.2 Pharmacokinetic properties).

Caution is advised in patients with increased intraocular pressure, history of urinary retention, or history of narrow-angle glaucoma because of the drug's anticholinergic properties; hyperthyroid patients or those on thyroid medication because of the possibility of cardiovascular toxicity; patients receiving guanethidine or similar agents, since Surmontil (trimipramine maleate) may block the pharmacologic effects of these drugs.

Since the drug may impair the mental and/or physical abilities required for the performance of potentially hazardous tasks, such as operating an automobile or machinery, the patient should be cautioned accordingly.

4.5 Interactions with other medicaments and other forms of interaction

Combination with non-selective MAO inhibitors is a classic contra-indications for all imipramines because of the major (though infrequently documented) risk of hypotensive or hypertensive modifications.

CONTRA-INDICATED COMBINATIONS

+ Sultopride:

Enhanced risk of ventricular rhythm disorders, notably torsades de pointes by addition of the electrophysiological effects.

INADVISABLE COMBINATIONS

+ Alcohol:

Alcohol enhances the sedative effects of these substances. Decreased alertness may render driving and the use of machines dangerous. Avoid alcoholic beverages and alcohol-containing medications.

+ Clonidine and analogues:

Describe for desipramine and imipramine.

Inhibition of the antihypertensive effect of clonidine (antagonism at the Adrenergic receptors).

+ Alpha and beta sympathomimetics: adrenaline, noradrenaline, dopamine by parenteral route for systematic action.

Paroxystic hypertension with possible rhythm disorders (inhibition of adrenaline or noradrenaline penetration into the sympathetic fibre).

COMBINATIONS REQUIRING PRECATIONS FOR USE

+ Anticonvulsants:

Possible generalized seizures (the antidepressant lowers the seizure threshold) Clinical monitoring and possible dose adjustment.

+Valproic acid, valpromide:

Clinical monitoring and possible adjustment of the antidepressant dose.

+ Carbamazepine:

Possible generalized seizures (the antidepressant lowers the seizure threshold), and reduced plasma concentrations of the antidepressant (increase in its hepatic metabolism induced by the anticonvulsant).

Clinical monitoring and possible dose adjustment.

+ Selective serotonergic antidepressants:

citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline.

Increased plasma concentrations of both antidepressants with risk of seizures and enhanced undesirable effects.

If the two are combined, clinical monitoring should be intensified and the doses should be adjusted if necessary in the event that fluoxetine is replaced by an imipramine antidepressant, the latter should be started at a low dose which is gradually increased to take account of the long half-life of fluoxetine and its active metabolite).

+ Alpha and beta sympathomim:

Adrenaline by sub-cutaneous gingival injection for local haemostatic effects.

Paroxysmic hypertension with possible rhythm disorders (inhibition of adrenaline or noradrenaline penetration into the sympathetic fibre)

Restrict the supply, e.g. less than 0.1 mg of adrenaline in 10 minutes or 0.3 mg in one hour in adults.

COMBINATIONS TO BE TAKEN INTO ACCOUNT

+ Antihypertensives (except clonidine and analogues):

Antihypertensive effect and enhanced risk of postural hypotension (additive effects). (clonidine and analogues: see inadvisable combinations).

+ Atropine and atropine-like substances:

Sedative H₁ antihistamines, anticholinergic antiparkinsonians, atropine-like antispasmodics, disopyramide, phenothiazine neuroleptics.

Addition of atropine-related undesirable effects such as urinary retention, constipation, dry mouth etc.

+ Other central nervous system (CNS) depressants:

Morphine derivatives (analgesics, antitussives and replacement therapies) ; barbiturates benzodiazepines; anti-anxiety drugs other than benzodiazepines; carbamates, captodiamine, etifoxine; hypnotics; neuroleptics; sedative H₁ antihistamines; central antihypertensives; baclofen; thalidomide.

Enhanced central depression. The resulting decrease in alertness may render driving and the use of machines dangerous.

+ Baclofen:

Possible increase in muscle hypotonia.

+ Guanethidine: (see ocular)

Described for amitriptyline desipramine, imipramine and maprotiline.

Reduced antihypertensive effect of guanethidine (inhibition of its penetration into the sympathetic fibre, its site of action).

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy:

Surmontil has shown evidence of embryotoxicity and/or increased incidence of major anomalies in rats or rabbits at doses 20 times the human dose. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Surmontil should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Lactation:

Little is known as regards secretion into maternal milk, but the amount concerned are probably small. Nevertheless, as a precautionary measure, breast-feeding should be avoided during the treatment period.

4.7 Effects on the ability to drive and use machines

This medication may diminish the mental and physical faculties required to perform certain hazardous tasks such as operating machinery or driving motorised vehicles.

4.8 Undesirable effects

~~These are for the most part due to the pharmacological properties of imipramine antidepressants.~~

The undesirable effects of trimipramine are related, for the most part, to the pharmacological properties of imipramine antidepressants.

Cardiovascular

Hypotension, hypertension, tachycardia, palpitation, myocardial infarction, arrhythmias, heart block, stroke.

~~Related to the peripheral effects of the drug:~~

~~These are generally benign and usually resolve as treatment continues or after a dose reduction.~~

The following are peripherally-mediated effects; they are usually benign and most often resolve in the course of treatment or after dose reduction:

- Anticholinergic effects (in decreasing order of frequency): dry mouth, constipation, ~~accommodation disorders~~ difficulty focusing, tachycardia, sweating, urination difficulties and possibly urinary retention; blurred vision.
- Adrenolytic effects: postural hypotension, impotence.

Related to central effects:

The following are centrally-mediated effects:

- ~~-often observed~~ frequent : drowsiness or sedation (antihistamine effect), more pronounced at the beginning ~~start~~ of ~~the~~ treatment;
- ~~For more rarely~~ much rarer: tremor, seizures in predisposed patients, transient confusional ~~state~~.

Related to the nature of the depression:

- ~~-Cases of suicidal ideation and suicidal behaviours have been reported during trimipramine therapy or early after treatment discontinuation (see section 4.4).~~
- ~~-psychomotor disinhibition with risk of suicide;~~
- ~~-mood swing with the appearance of manic episodes;~~
- ~~-reactivated delirium in psychotic subjects;~~

The following effects are related to the depressive condition itself:

- suppression of psychomotor inhibition, with a risk of suicide;
- mood swings with manic episodes;
- recurrence of delusions in psychotic patients.

Cases of suicidal ideation and behavior have been reported during or shortly after treatment with Surmontil or shortly after treatment discontinuation (see Section 4.4.).

Imipramine antidepressants may also cause lead to:

- weight gain,
- conduction disorders or arrhythmias ~~rhythm disorders~~ (at high doses),
- endocrine disorders; enlargement of the breast, ~~mammary hypertrophy~~, galactorrhoea,
- hot flushes,
- allergic skin reactions,
- dysarthria,
- rare cases of cytolytic or cholestatic hepatitis ~~in exceptionally rare cases~~,
- haematological disorders: hypereosinophilia, leukopenia, agranulocytosis, thrombocytopenia,
- syncope.

~~Some of these undesirable effects may be prevented or countered by adjuvant or corrective therapies, or dose reduction.~~

Prevention or treatment of some of these undesirable effects is possible using adjuvant or corrective therapy, or even dose reduction

Epidemiological studies, conducted primarily in patients aged 50 years and over, have shown an increased risk of bone fracture in patients receiving selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) or tricyclic antidepressants. This is caused by an unknown mechanism

Withdrawal Symptoms

Though not indicative of addiction, abrupt cessation of treatment after prolonged therapy may produce nausea, headache, and malaise.

4.9 Overdose

Deliberate or accidental overdosing results in severe cardiovascular symptom (primarily conduction disorders that determine the gravity of the poisoning), exacerbated anticholinergic symptom, and possibly confusion or coma (the ones of which may be delayed). In such cases, the patient should be immediately admitted to hospital in a specialised ward and the ingested product should be evacuated.

The management procedure must include symptomatic treatment and monitoring of vital function, particularly cardiac and respiratory functions, for at least five days.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

ANTIDEPRESSANT/NON-SELECTIVE MONOAMINE UPTAKE INHIBITOR

(N: nervous system).

The biochemical action likely to be responsible for the therapeutic effect are based on

reduced presynaptic uptake of noradrenaline. Its synaptic transmission is therefore facilitated.

The sedative effect is related to the histaminergic component of the drug.

This part of the drug exerts central and peripheral anticholinergic effects that are responsible for adverse effects.

The adrenergic properties of this drug may cause postural hypotension.

The improvement specifically in mood is often delayed in comparison with symptomatic improvements such as psychomotor retardation, insomnia or anxiety.

This notion must be taken into account before withdrawing the treatment for inefficacy, or when adjusting effective doses.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Because of a very marked first pass effect through the liver, the bioavailability of trimipramine is lower after oral administration than after parenteral administration.

Distirbution

Trimipramine passes through the blood-brain barrier and into the placental and maternal milk.

Binding to plasma proteins:

A high proportion of the drug is bound to proteins (95%).

Elimination half-life:

The plasma elimination half-life of trimipramine is approximately 24 hours.

Metabolism

The liver plays a major role in the metabolism of imipramine antidepressants: uptake (first pass effect), then extensive biotransformation, explaining:

- the high plasma clearance value with respect to liver blood flow (1.5 l/min).
- the small percentage of active compounds found in the urine.

The principal metabolite of trimipramine is demethylimipramine, which is an active compound.

High-risk populations

-The elderly: the metabolic capacity of the liver is reduced, resulting in lower total clearance, higher steady-state concentrations and increased unbound fraction and half-life. The dose should therefore be reduced, at least at the start of the treatment.

- Liver and kidney impairment: the trimipramine dose should be reduced

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

Inactive ingredients: wheat starch, silica colloidal hydrated, magnesium stearate.

6.1 Special precautions for storage

Do not store above 25°C.

Store the blisters in the outer packaging protected from light and humidity.

Manufacturer : Famar Lyon France

License Holder : Sanofi-aventis Israel Ltd.