

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Saroten® 2 ml, 50 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Amitriptylinhydrochlorid

1 Ampulle mit 2 ml Injektionslösung enthält 50 mg Amitriptylinhydrochlorid (entsprechend 44,2 mg Amitriptylin).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Stationäre Behandlung depressiver Erkrankungen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Es gilt hier, 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.

Ältere Patienten benötigen oft eine deutlich geringere Dosis und zeigen schon häufig bei der Hälfte der üblichen Tagesdosis einen zufriedenstellenden Behandlungseffekt.

Auch bei geschwächten Patienten und Patienten mit zerebralen oder kardialen Schädigungen sowie bei Kreislauf- und Atmungsschwäche oder bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist eine Dosisreduktion von Amitriptylinhydrochlorid angezeigt.

Die Injektionslösung wird eingesetzt unter den Behandlungsbedingungen eines Krankenhauses und eignet sich besonders zur Anfangsbehandlung depressiver Erkrankungen. Sie wird in der Regel einer Infusionslösung zugesetzt. Die Tagesdosis liegt im Allgemeinen zwischen 1 und 3 Ampullen Saroten 2 ml (entsprechend 50 bis 150 mg Amitriptylinhydrochlorid/Tag). Falls eine Dosiserhöhung erforderlich ist, soll diese schrittweise über 3 bis 7 Tage durchgeführt werden. Nach etwa 1 bis 2 Wochen kann die Umstellung bei gleichzeitiger schrittweiser Verringerung der Dosierung auf oral anzuwendende Darreichungsformen zur Weiterbehandlung erfolgen.

Soweit nicht anders verordnet, erhalten Erwachsene 1 Ampulle Saroten 2 ml (entsprechend 50 mg Amitriptylinhydrochlorid) in 250 bis 500 ml Natriumchloridlösung 0,9 % über 2 bis 3 Stunden als Tropfinfusion unter Kontrolle des Blutdrucks und des EKG.

Saroten 2 ml kann auch tief in einen großen Muskel injiziert werden (i. m. Injektion). Soweit nicht anders verordnet, erhalten Erwachsene mit einer entsprechend geeigneten Spritze den halben Inhalt einer Ampulle bis 2 Ampullen Saroten 2 ml (1 bis 4 ml Injektionslösung, entsprechend 25 bis 100 mg Amitriptylinhydrochlorid/Tag) in mehreren Einzel-

injektionen von nicht mehr als 25 mg Amitriptylinhydrochlorid.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche bis zum Alter von 16 Jahren sind von der Behandlung mit Saroten 2 ml auszuschließen (siehe Abschnitt 4.3). Jugendliche über 16 Jahre zeigen häufig schon bei der Hälfte der üblichen Tagesdosis einen ausreichenden Behandlungseffekt. Hierbei ist jedoch das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abzuwägen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Saroten 2 ml kann als Tropfinfusion angewendet oder intramuskulär injiziert werden. Die für die Tropfinfusion durch Verdünnung mit Natriumchloridlösung 0,9 % hergestellte gebrauchsfertige Lösung ist sofort zu verwenden.

Die Einleitung der Therapie ist durch schrittweise Dosissteigerung und die Beendigung der Therapie durch langsame Verringerung der Dosis vorzunehmen (s. Hinweis in Abschnitt 4.4).

Hinweis:

Fehlreaktionen (subkutane, paravenöse oder intraarterielle Injektion) sind wegen der Gefahr erheblicher Gewebeschäden unbedingt zu vermeiden.

Dauer der Anwendung

Die Injektionslösung eignet sich in erster Linie zur Akutbehandlung. Nach 1 bis 2 Wochen sollte die Weiterbehandlung auf orale Darreichungsformen umgestellt werden.

Über die Dauer der Behandlung muss der Arzt individuell entscheiden. Die mittlere Dauer einer Behandlungsperiode bis zum Nachlassen der Krankheitserscheinungen beträgt im Allgemeinen mindestens 4–6 Wochen.

Nach Rückbildung der depressiven Symptomatik sollte die Behandlung mit Amitriptylin eventuell mit einer verringerten (ambulant) Dosis für 6 Monate weitergeführt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Saroten 2 ml darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akuten Alkohol-, Schlafmittel-, Schmerzmittel- und Psychopharmakavergiftungen
- Harnretention
- Delirien
- unbehandeltem Engwinkelglaukom
- Prostatahyperplasie mit Restharnbildung
- Pylorusstenose
- paralytischem Ileus
- Hypokaliämie
- Bradykardie
- angeborenem langen QT-Syndrom oder anderen klinisch signifikanten kardialen Störungen (insbesondere koronare Herzkrankheit, kürzlich zurückliegender Herzinfarkt, Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien)
- gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall im EKG verlängern oder eine Hypokaliämie hervorrufen können (siehe Abschnitt 4.5)
- gleichzeitiger Behandlung mit MAO-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5)

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche bis zum Alter von 16 Jahren sind von der Behandlung mit Saroten 2 ml auszuschließen, da keine hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung der Injektionslösung vorliegen (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ein plötzliches Absetzen einer längerfristigen hochdosierten Behandlung mit Amitriptylin sollte vermieden werden, da hier mit Absetzsymptomen wie Unruhe, Schweißausbrüchen, Übelkeit, Erbrechen und Schlafstörungen zu rechnen ist.

Bei Auftreten einer manischen Verstimmung ist dieses Arzneimittel sofort abzusetzen. Das gleiche gilt für das Auftreten akut produktiver Symptome bei der Behandlung depressiver Syndrome im Verlauf schizophrener Erkrankungen.

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

Saroten 2 ml darf nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden bei:

- Prostatahyperplasie ohne Restharnbildung
- schweren Leber- oder Nierenschäden
- erhöhter Krampfbereitschaft
- Störungen der Blutbildung

Während die sedierende Wirkung von Amitriptylin meist unmittelbar in den ersten Stunden einsetzt, ist die stimmungsaufhellende Wirkung in der Regel nach 1 bis 3 Wochen zu erwarten.

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. Eine bestehende Hypokaliämie ist vor Behandlungsbeginn auszugleichen.

Bei Patienten mit einem hirnanorganischen Psychosyndrom ist die mögliche Erzeugung eines pharmakogenen Delirs zu bedenken. Saroten 2 ml enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 2 ml Injektionslösung.

Bei Patienten, die SSRIs (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) einnehmen, sollte eine gleichzeitige Behandlung mit Amitriptylin nur unter besonderer Vorsicht erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche bis zum Alter von 16 Jahren sind von der Behandlung mit Saroten 2 ml auszuschließen (siehe auch Abschnitt 4.3). Darüber hinaus sollten trizyklische Antidepressiva wie Saroten 2 ml auch nicht zur Behandlung von Depressionen bei 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 auch für trizyklische Antidepressiva nicht ausgeschlossen werden.

Außerdem sind trizyklische Antidepressiva in allen Altersgruppen mit einem Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen verbunden (siehe auch Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“). Darüber hinaus liegen keine Daten zur Sicherheit bei Langzeitanwendung bei Kindern und Jugendlichen bezüglich Wachstum, Reifung sowie zur kognitiven Entwicklung und Verhaltensentwicklung vor.

Ältere oder geschwächte Patienten

Bei älteren oder geschwächten Patienten sowie Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Atmungsschwäche (chronisch obstruktive Ateminsuffizienz) sowie eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist Vorsicht geboten (Dosierungsanleitung beachten!).

Amitriptylin sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion und Patienten, die mit Schilddrüsen-Präparaten behandelt werden und bei Patienten mit paranoider Symptomatik.

Wie bei anderen Psychopharmaka beschrieben, könnte auch Amitriptylin das Ansprechen von Insulin und Glucose bei Diabetikern beeinflussen, so dass eine Anpassung der antidiabetischen Therapie notwendig ist. Die depressive Erkrankung selbst kann ebenso einen Einfluss auf den Glucosespiegel des Patienten haben.

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.

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.

Verlängerung des QT-Intervalls

Fälle einer Verlängerung des QT-Intervalls und von Arrhythmien wurden nach der Zulassung gemeldet. Bei Patienten mit signifikanter Bradykardie, bei Patienten mit nichtkompensierter Herzinsuffizienz oder bei Patienten, die gleichzeitig QT-Intervall verlängernde Medikamente erhalten, ist zur Vorsicht geraten. Elektrolyststörungen (Hypokaliämie, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie) führen bekanntermaßen zu einem erhöhten Risiko von Arrhythmien.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Trizyklische Antidepressiva einschließlich Amitriptylin werden unter anderem über das Isoenzym CYP2D6 des hepatischen Cytochrom-P450-Systems hydroxyliert. CYP2D6 ist polymorph in der Population. Eine Reihe von Psychotropika und anderen Arzneimitteln, z. B. Neuroleptika, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer außer Citalopram (das ein sehr schwacher Hemmer ist), Betablocker und neuere Antiarrhythmika können das Isozym CYP2D6 hemmen. Diese Arzneimittel können eine wesentliche Abschwächung des Metabolismus von Trizyklika und eine deutliche Erhöhung von Plasmakonzentrationen hervorbringen.

Andere in den Metabolismus von Amitriptylin involvierte Isozyme sind CYP2C19 und CYP3A4.

Die Wirkung von Alkohol und die Wirkung anderer zentraldämpfend wirkender Arzneimittel kann bei gleichzeitiger Anwendung von Saroten 2 ml verstärkt werden. Während der Behandlung darf kein Alkohol zu sich genommen werden.

Bei gleichzeitiger Verabreichung anderer Arzneimittel mit anticholinergischer Wirkung ist mit einer Verstärkung peripherer und zentraler Effekte (insbesondere einem Delir) zu rechnen.

Die Wirkung sympathomimetischer Amine auf das vegetative Nervensystem kann durch gleichzeitige Gabe von Saroten 2 ml erheblich verstärkt werden, z. B. bei vasoconstringierenden Zusätzen bei Lokalanästhetika.

MAO-Hemmer vom irreversiblen Hemmtyp sollen in jedem Fall mindestens 14 Tage, MAO-Hemmer vom reversiblen Hemmtyp mindestens 1 Tag vor Beginn der Behandlung mit Saroten 2 ml abgesetzt werden. Andernfalls muss mit schweren Nebenwirkungen wie Erregung, Delir, Koma, Hyperpyrexie, Krampfanfällen und starken Blutdruckschwankungen gerechnet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei gleichzeitiger oder vorausgegangener Anwendung von Fluoxetin oder Fluvoxamin kann es durch Substratkonkurrenz zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Amitriptylin kommen. Es ist daher gegebenenfalls eine Dosisreduktion von Amitriptylin, Fluoxetin oder Fluvoxamin erforderlich. Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die Wirkstoffe aus Johanniskraut

(Hypericum) enthalten, kann die Konzentration von Amitriptylin im Blut verringert und dadurch die Wirksamkeit von Amitriptylin abgeschwächt werden.

Es kann zu einer Wirkungsabschwächung von Antihypertensiva vom Typ des Guanethidin bzw. des Clonidin kommen mit der Gefahr eines Wiederanstiegs des Blutdrucks (Rebound-Hypertension) bei mit Clonidin behandelten Patienten.

Arzneimittel, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika Klasse IA oder III, Cisaprid, Antibiotika, Malaria-Mittel, Antihistaminika, Neuroleptika), zu einer Hypokaliämie führen (z. B. bestimmte Diuretika) oder den hepatischen Abbau von Amitriptylin hemmen können (z. B. MAO-Hemmer, Imidazol-Antimykotika) dürfen nicht gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei einer Kombination mit Neuroleptika kann es zur Erhöhung der Blutspiegel trizyklischer Antidepressiva wie Amitriptylin kommen. Auch bei gleichzeitiger Behandlung mit Cimetidin kann der Blutspiegel von Amitriptylin erhöht werden.

Amitriptylinhydrochlorid kann die Wirkung von Cumarin-Derivaten (z. B. Phenprocoumon) beeinflussen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Amitriptylin und Cumarinen ist eine fortlaufende Kontrolle der Blutgerinnungswerte erforderlich.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Amitriptylin in der Schwangerschaft liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Tierexperimentelle Studien haben nach hohen Dosen Amitriptylin Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe auch Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Amitriptylin sollte während der Schwangerschaft, insbesondere im ersten sowie im letzten Trimenon nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist dringend erforderlich.

Nach Gabe höherer Dosierungen von Antidepressiva vor der Geburt wurden beim Neugeborenen Absetzerscheinungen in Form von Störungen der Herz- und Atemfunktion, Harn- und Stuhlentleerung sowie Unruhe beobachtet.

Stillzeit

Amitriptylin und seine Metaboliten gehen in die Muttermilch über (Milch/Plasma Ratio ca. 1). Daher sollte es nicht während der Stillzeit angewendet werden. Bei zwingender Indikation sollte abgestillt werden.

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

Saroten 2 ml hat – individuell unterschiedlich großen – Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dies gilt in besonderem Maße bei Behandlungsbeginn, bei Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit anderen zentral wirkenden Arzneimitteln (Schmerzmittel, Schlafmittel, Psychopharmaka). Gleichzeitiger Genuss von Alkohol verschlechtert die Verkehrstüchtigkeit zusätzlich.

Während der Behandlung mit Saroten 2 ml sowie 24 Stunden nach der letzten Verabreichung dürfen keine Kraftfahrzeuge ge-



steuert oder Tätigkeiten ausgeführt werden, mit denen der Patient sich oder andere Menschen gefährden könnte. Die Entscheidung ist in jedem Einzelfall durch den behandelnden Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung zu treffen.

4.8 Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden nach Gabe von Amitriptylinhydrochlorid berichtet:

Siehe Tabelle

Amitriptylin kann das QT-Intervall im EKG verlängern; sehr selten sind Torsades de Pointes aufgetreten. In diesen Fällen ist die Behandlung mit Amitriptylin abzubrechen. 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.

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Trizyklische Antidepressiva zeichnen sich durch eine erhebliche akute Toxizität aus. Kinder bzw. Kleinkinder sind besonders gefährdet.

Symptome

Überdosierungen mit Amitriptylin sind in erster Linie – abhängig von der aufgenommenen Menge – gekennzeichnet durch die unterschiedlichen Stadien einer ZNS-Beeinträchtigung (Verwirrung, Erregungszustände bis zu Krampfanfällen, Bewusstseinsstrübung bis zum Koma, Atemdepression bis Atemstillstand) sowie Herz-Kreislauf-Symptome (Hypotonie, Tachykardie, EKG-Veränderungen wie PQ-, QT-Intervallverlängerung, Torsades de pointes, AV-Block II. oder III. Grades). Außerdem können anticholinerge Symptome (trockene Schleimhäute, Sehstörungen, Obstipation, Oligurie, Anurie) und eine metabolische Azidose auftreten.

Die Vergiftungssymptome treten meist innerhalb von 4 Stunden nach Anwendung auf und sind nach 24 Stunden voll ausgeprägt. Wegen der langen Halbwertszeiten und des enterohepatischen Kreislaufes, dem trizyklische Antidepressiva unterliegen, sind diese Patienten über einen Zeitraum von 4 bis 6 Tagen gefährdet.

Behandlung

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 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.

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 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			Blutbildveränderungen (insbesondere Leukopenien)		Agranulozytose	
Erkrankungen des Immunsystems			allergische Reaktionen der Haut		allergische Entzündungen der Lungenbläschen bzw. des Lungengewebes (Alveolitis, Löffler Syndrom)	Ödeme (Gesicht, Zunge)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtszunahme (insbesondere zu Beginn)					Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen	Aggression (insbesondere zu Beginn)	innere Unruhe, Libidoverlust bzw. Impotenz. Bei älteren Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von deliranten Syndromen.				Verwirrtheit, Manie, Halluzination, Angst, Paranoia, suizidale Gedanken, suizidales Verhalten*
Erkrankungen des Nervensystems	Insbesondere zu Beginn: Benommenheit, Schwindel, Sprachstörungen, Tremor				Zerebrale Krampfanfälle, motorische Störungen (Akathisie, Dyskinesien), Polyneuropathien	Kopfschmerzen, Konzentrationsmangel, Ataxie, Störungen des Geschmacksvermögens
Augenerkrankungen	Akkommodationsstörungen (insbesondere zu Beginn)				Glaukomanfälle	Mydriasis

Fortsetzung Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						Tinnitus
Herzerkrankungen**	Insbesondere zu Beginn: Tachykardie, Herzrhythmusstörungen		Kollapszustände, Erregungsleitungsstörungen. Eine bestehende Herzmuskel-schwäche (Herzinsuffizienz) kann verstärkt werden.		Kardiomyopathien	
Gefäßerkrankungen	Insbesondere zu Beginn: Hypotonie, orthostatische Dysregulation		Entzündliche Veränderungen der Gefäße (allergische Vaskulitis)			Hyperthermie, Hypertension
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	verstopfte Nase (insbesondere zu Beginn)					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Insbesondere zu Beginn: Mundtrockenheit, Obstipation		Paralytischer Ileus			Diarrhoe
Leber- und Gallenerkrankungen	passageres Ansteigen der Leberenzymaktivität (insbesondere zu Beginn)		Leberfunktionsstörungen (z. B. cholestatische Hepatose)			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Schwitzen (insbesondere zu Beginn)	Hautausschläge				Photosensibilisierung, Alopezie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Miktionsstörungen	Harnsperre			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Galaktorrhoe			Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit (insbesondere zu Beginn)	Durstgefühl				
Untersuchungen		Hyponatriämie Elektrokardiogramm QT verlängert				

* Fälle von suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten während der Therapie mit Amitriptylin oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

** In einem Fall wurde eine Hypersensitivitätsmyokarditis beobachtet.

Auf Grund des großen Verteilungsvolumens und der relativ starken Plasma-Eiweiß-Bindung dürften forcierte Diurese oder Hämodialyse bei reinen Amitriptylin-Vergiftungen nur von geringem Nutzen sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, Antidepressiva, ATC-Code: N06AA09

Amitriptylin ist eine psychotrope Substanz aus der Klasse der trizyklischen Antidepressiva mit ausgeprägter sedierender Wirkungskomponente. Darüber hinaus zeigt Amitriptylin eine antinozizeptive Wirkung. Akut gegeben, zeigt Amitriptylin eine starke

Hemmwirkung auf die neuronale Aufnahme von Noradrenalin und Serotonin und antagonistische Eigenschaften an den M-Cholinrezeptoren (M_1 und M_2), Histaminrezeptoren (H_1 stärker als H_2), an α -Adrenorezeptoren (α_1 stärker als α_2) und Serotoninrezeptoren ($5-HT_2$ stärker als $5-HT_1$). Amitriptylin 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

Resorption

Die Bioverfügbarkeit (p.o./i.v., cross-over) wird berichtet mit 47,7 % (junge Probanden) bzw. 43,4 % (ältere Probanden); die systemische Clearance lag bei 12,5 bzw. 10,8 ml/

min/kg und das Verteilungsvolumen (V_d ss) bei 17,1 bzw. 14,1 l/kg (alle Wertpaare n.s. verschieden). Die Halbwertszeit betrug 16,2 bzw. 21,7 h (p kleiner als 0,05).

Amitriptylin liegt zu 3–6 % frei im Plasma vor, der wirksame Metabolit Nortriptylin zu 8–13 %.

Verteilung

Auf Grund seiner großen Lipophilie wird Amitriptylin im ganzen Organismus verteilt. Das Verteilungsvolumen beträgt 14 bis 18 l/kg.

Amitriptylin wird stark an Gewebs- und Plasma-Eiweiße gebunden; nur 3–6 % liegen frei im Plasma vor (der aktive Metabolit Nortriptylin zu 8–13 %).

Sowohl Amitriptylin als auch Nortriptylin treten in die Muttermilch über.

Biotransformation

Amitriptylin wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Bei therapeutischen Konzentrationen erfolgt der Metabolismus von Amitriptylin vorwiegend durch Demethylierung (CYP2C19) und Hydroxylierung (CYP2D6), gefolgt von Konjugation mit der Glukuronsäure.

Der durch N-Demethylierung entstehende Hauptmetabolit Nortriptylin ist ebenfalls pharmakologisch aktiv. Amitriptylin und Nortriptylin werden anschließend hydroxyliert; die entstehenden 10-Hydroxy-Metabolite besitzen noch etwa die Hälfte der biologischen Aktivität von Amitriptylin.

Etwa 5–14 % der kaukasischen Bevölkerung sind aufgrund genetisch bedingter Unterschiede im Cytochrom P450-System CYP2D6 „poor metabolizer“. Bei diesen Patienten können sehr hohe Plasmaspiegel auftreten.

Offenbar auf Grund verminderter Biotransformation treten bei älteren Patienten höhere Plasmakonzentrationen auf.

Elimination

Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt in freier oder konjugierter Form. Unverändertes Amitriptylin wurde nur in geringen Mengen im Urin gefunden.

Die terminale Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma betrug nach i.v.-Applikation von 40 bis 60 mg Amitriptylinhydrochlorid 10,1–27,8 h und von 15 mg 15,5 bis 19,5 h. Bei älteren Menschen ist die Halbwertszeit verlängert.

Die Plasma-Clearance wird mit 0,17–0,32 l/kg/h und für ältere Probanden mit 0,18–0,45 l/kg/h angegeben.

Pathophysiologische Variationen

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist die Konzentration an unkonjugierten Metaboliten im Plasma gegenüber nierengesunden Patienten verringert, dagegen ist die Konzentration an konjugierten Metaboliten stark erhöht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In vitro blockiert Amitriptylin exprimierte HERG-Kanäle in mikromolaren Konzentrationen, die im oberen Bereich therapeutischer Plasmakonzentrationen liegen. Diese Kanäle sind für die Repolarisation im Herz verantwortlich. Daher hat Amitriptylin das Potenzial, bestimmte Formen von Kammerherzrhythmusstörungen (Torsades de pointes) auszulösen.

Das genotoxische Potential von Amitriptylinhydrochlorid wurde in verschiedenen in vitro und in vivo Testsystemen untersucht. Obwohl die Ergebnisse zum Teil widersprüchlich sind, kann ein genotoxisches Potential, insbesondere im Hinblick auf mögliche Schädigungen von Chromosomen, nicht ausgeschlossen werden. Langzeituntersuchungen auf ein tumor erzeugendes Potenzial wurden nicht durchgeführt.

In Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität wurden nach sehr hohen Dosen bei verschiedenen Tierspezies fetotoxische und teratogene Effekte beobachtet.

Von anderen Antidepressiva liegen Hinweise auf Verhaltensstörungen der pränatal exponierten Nachkommen im Tierexperiment vor.

Für Amitriptylin sind keine entsprechenden Angaben bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Saroten 2 ml darf nicht mit anderen Injektions- oder Infusionslösungen mit Ausnahme von Natriumchloridlösung 0,9 % gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch Rest verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Vital GmbH

51368 Leverkusen

Deutschland

Tel.: (0214) 30-5 13 48

Fax: (0214) 30-5 16 03

E-Mail: bayer-vital@bayerhealthcare.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6016478.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

25. Februar 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. November 2014

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt