

1. Bezeichnung des Arzneimittels**Syneudon® 50 mg**

Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 50 mg Amitriptylinhydrochlorid (entsprechend 44,2 mg Amitriptylin).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Syneudon® 50 mg sind weiße, oblongge-wölbte Tabletten mit 3 Bruchkerben allseitig.

Die Tablette kann in vier gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Depressive Erkrankungen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

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

Aufgrund der viertelbaren Tabletten kann die zu verabreichende Dosis in Schritten von 12,5 mg Amitriptylinhydrochlorid individuell 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 Atemschwäche oder bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist eine Dosisreduktion von Amitriptylinhydrochlorid angezeigt.

Zur ambulanten Behandlung depressiver Erkrankungen wird eine Anfangsdosis von 2- bis 3-mal täglich ½ Tablette Syneudon® 50 mg (entsprechend 50 bis 75 mg Amitriptylinhydrochlorid/Tag) empfohlen.

Die Dosis sollte dann täglich bis zum Wirkungseintritt gesteigert werden. Die maximale Tagesdosis darf ambulant 150 mg Amitriptylinhydrochlorid (= 3 Tabletten Syneudon® 50 mg), stationär 300 mg Amitriptylinhydrochlorid (= 6 Tabletten Syneudon® 50 mg) nicht übersteigen. Ist eine schlafanstoßende Wirkung besonders gewünscht, kann ein größerer Teil der Tagesdosis zur Nacht gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Bei der Behandlung depressiver Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren, die mit Amitriptylin nur im Ausnahmefall behandelt werden sollten (siehe Abschnitt 4.4), wird Amitriptylinhydrochlorid in einer oralen Tagesdosierung zwischen

25 mg und 150 mg oder bis zu einer Maximaldosis von 4–5 mg/kg Körpergewicht eingesetzt. Entsprechend können 2-mal ¼ bis 3-mal 1 Tablette Syneudon® 50 mg pro Tag gegeben werden.

Art der Anwendung

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

Die einleitende Behandlung ist durch schrittweise Dosissteigerung und die Beendigung der Behandlung durch langsame Verringerung der Dosis vorzunehmen.

Dauer der Anwendung

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 noch wenigstens 6 Monate weitergeführt werden. Über eine Reduktion der Erhaltungsdosis hat der behandelnde Arzt im Einzelfall zu entscheiden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akute Alkohol-, Schlafmittel-, Schmerzmittel- und Psychopharmakavergiftungen
- Harnretention
- Delirien
- unbehandeltes Engwinkelglaukom
- Prostatahyperplasie mit Restharnbildung
- Pylorusstenose
- paralytischer 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)

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 akuter 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.

Syneudon® 50 mg 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 erst 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.

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

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Syneudon® 50 mg sollte nicht zur Behandlung von Depressionen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. In Studien zur Behandlung von Depressionen in dieser Altersgruppe zeigten trizyklische Antidepressiva keinen therapeutischen Nutzen. Studien mit anderen Antidepressiva (SSRI, SNRI) haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von suizidalem Verhalten, Selbstschädigung und feindseligem Verhalten im Zusammenhang mit der Anwendung dieser Wirkstoffe gezeigt. Diese Risiken können für Amitriptylin nicht ausgeschlossen werden.

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

Wird unter besonderer Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses Syneudon® 50 mg dennoch bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren verordnet, wird empfohlen, aufgrund des erhöhten Risikos für das Auftreten von Karies bei Kindern verstärkt auf die tägliche Zahnpflege zu achten.

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.

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 beschreiben, 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.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Syneudon® 50 mg nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wirkung von Alkohol und die Wirkung anderer zentraldämpfend wirkender Arzneimittel kann bei gleichzeitiger Einnahme von Syneudon® 50 mg 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 Syneudon® 50 mg erheblich verstärkt werden, z. B. bei vasokonstringierenden 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 Syneudon® 50 mg 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. Bei mit Clonidin behandelten Patienten besteht die Gefahr einer Rebound-Hypertension.

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 zu einer 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 Einnahme von Amitriptylinhydrochlorid und Cumarinen ist eine fortlaufende Kontrolle der Blutgerinnungswerte erforderlich.

4.6 Fertilität, 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 potentielle 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 Entzugserscheinungen in Form von Störungen der Herz- und Atemfunktion, Harn- und Stuhlentleerung sowie Unruhe beobachtet.

Stillzeit

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

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

Syneudon® 50 mg beeinträchtigt – wenn auch individuell unterschiedlich – die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen.

Dies gilt in besonderem Maße bei Behandlungsbeginn, bei Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit anderen zentral wirkenden Arzneimitteln (Schmerzmittel, Schlafmittel, Psychopharmaka). Gleichzeitiger Genuss von Alkohol verschlechtert die Verkehrstüchtigkeit zusätzlich.

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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)

Sehr häufig können insbesondere zu Beginn der Behandlung auftreten: Mundtrockenheit, verstopfte Nase, Müdigkeit, Benommenheit, Schwitzen, Schwindel, Hypotonie, orthostatische Dysregulation, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Aggression, Sprachstörungen, Tremor, Akkommodationsstörungen, Obstipation, Gewichtszunahme und meist passageres Ansteigen der Leberenzymaktivität.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Gelegentlich: Blutbildveränderungen (insbesondere Leukopenien).

Sehr selten: Agranulozytose.

Erkrankungen des Immunsystems:

Gelegentlich: Allergische Reaktionen der Haut.

Sehr selten: Allergische Entzündungen der Lungenbläschen bzw. des Lungengewebes (Alveolitis, Löffler-Syndrom).

Nicht bekannt: Ödeme (Gesicht, Zunge).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Nicht bekannt: Anorexie.

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: Innere Unruhe, Libidoverlust bzw. Impotenz. Bei älteren Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von deliranten Syndromen.

Nicht bekannt: Verwirrtheit, Manie, Halluzinationen, Angst, Paranoia, suizidale Gedanken, suizidales Verhalten.

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).

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr selten: Zerebrale Krampfanfälle, motorische Störungen (Akathisie, Dyskinesien), Polyneuropathien.

Nicht bekannt: Kopfschmerzen, Konzentrationsmangel, Ataxie, Störungen des Geschmacksvermögens.

Augenerkrankungen:

Sehr selten: Glaukomanfälle.

Nicht bekannt: Mydriasis.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Nicht bekannt: Tinnitus.

Herzkrankungen:

Gelegentlich: Kollapszustände, Erregungsleitungsstörungen. Eine bestehende Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz) kann verstärkt werden.

Sehr selten: Kardiomyopathien.

In einem Fall wurde eine Hypersensitivitätsmyokarditis beobachtet.

Gefäßerkrankungen:

Gelegentlich: Entzündliche Veränderungen der Gefäße (allergische Vaskulitis).

Nicht bekannt: Hyperthermie, Hypertension.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Gelegentlich: Paralytischer Ileus.

Nicht bekannt: Diarrhoe.

Leber- und Gallenerkrankungen:

Gelegentlich: Leberfunktionsstörungen (z. B. cholestatische Hepatose).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Hautausschläge.

Nicht bekannt: Photosensibilisierung, Alopezie.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Häufig: Miktionsstörungen.

Gelegentlich: Harnsperr.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Gelegentlich: Galaktorrhoe.

Nicht bekannt: Gynäkomastie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Durstgefühl.

Untersuchungen:

Häufig: Hyponatriämie.

Hinweise:

Amitriptylin kann das QT-Intervall im EKG verlängern; sehr selten sind Torsades de Pointes aufgetreten. In diesen Fällen ist die Behandlung mit Amitriptylin abzubrechen. Bei Patienten mit einem hirnanorganischen Psychosyndrom ist die mögliche Erzeugung eines pharmakogenen Delirs zu bedenken.

Bei Kindern besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Karies. Es wird empfohlen, verstärkt auf die tägliche Zahnpflege zu achten.

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 trizyklischen 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: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Symptome einer Überdosierung

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 Einnahme 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.

Maßnahmen bei Überdosierung

So rasch wie möglich ist eine intensivmedizinische Behandlung einzuleiten. Innerhalb von 1–2 Stunden nach Einnahme kann eine Magenspülung aussichtsreich sein, gefolgt von der wiederholten Gabe von Aktivkohle. Die weitere Therapie erfolgt symptomatisch. Zum Einsatz kommen Volumensubstitution, Antikonvulsiva und u. U. auch Antiarrhythmika. Eine Alkalisierung des Plasmas mit Natriumhydrogencarbonat bzw. -lactat hat sich auch in der Behandlung der kardialen Komplikationen gut bewährt.

Bei schweren Vergiftungen (Bewusstlosigkeit, Herzrhythmusstörungen) bzw. Auftreten eines anticholinergen Syndroms steht zur Anwendung unter intensivmedizinischen

Bedingungen (EKG-Kontrolle!) als Antidot Phosphostigminsalicylat zur Verfügung.

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 -Adrenozeptoren (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 EigenschaftenResorption

Nach oraler Gabe wird Amitriptylin langsam aber vollständig resorbiert. Auf Grund der häufig verzögerten Magen-Darm-Passage werden maximale Plasmakonzentrationen erst nach 1 bis 5 (–8) Stunden erreicht. Die systemische Bioverfügbarkeit beträgt im Verhältnis zur intravenösen Injektion etwa 50 %.

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.

Metabolismus

Amitriptylin wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Der durch N-Demethylierung (CYP3A4) 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 3–5 % der Bevölkerung sind aufgrund genetisch bedingter Unterschiede im Cytochrom P450-System „poor metabolizer“ bzw. „schlechte Hydroxylierer“. Bei diesen Patienten können deshalb sehr hohe Plasmaspiegel auftreten.

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

Elimination

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

Die Plasma-Halbwertszeit von Amitriptylin beträgt nach oraler Gabe ca. 10 bis 28 Stunden; 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 Potential, bestimmte Formen von Kammerherzrhythmusstörungen (Torsades de Pointes) auszulösen.

Eine eingeschränkte Mutagenitätsprüfung mit Amitriptylin ergab keine Hinweise auf ein für die Anwendung relevantes mutagenes Potential. 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 tumorerzeugendes Potential 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**

Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], mikrokristalline Cellulose, Crospovidon Typ B (Ph. Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Alu-Blisterverpackungen

20 Tabletten **N 1**

50 Tabletten **N 2**

100 Tabletten **N 3**

Anstaltspackung mit 100 Tabletten

Anstaltspackung mit 200 Tabletten

Anstaltspackung mit 250 Tabletten

Anstaltspackung mit 500 Tabletten

Anstaltspackung mit 1000 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Krewel Meuselbach GmbH
Krewelstraße 2
53783 Eitorf
Telefon: (02243) 87-0
Telefax: (02243) 87-175
E-Mail: Info@krewel-meuselbach.de

8. Zulassungsnummer

6068819.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
20.03.2012

10. Stand der Information

September 2013

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin