

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amitriptylin-CT 25 mg Tabletten
Amitriptylin-CT 75 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Amitriptylin-CT 25 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 25 mg Amitriptylin (als Hydrochlorid).

Amitriptylin-CT 75 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 75 mg Amitriptylin (als Hydrochlorid).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß bis leicht gelbliche, runde, bikonvexe Tablette mit Bruchkerbe auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Depressive Erkrankungen

4.2 Dosierung,

Art und Dauer 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 zufrieden stellenden 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 Amitriptylin angezeigt.

Zur ambulanten Behandlung depressiver Erkrankungen wird eine Anfangsdosis von 2- bis 3-mal 1 Tablette *Amitriptylin-CT 25 mg Tabletten* (entsprechend 50–75 mg Amitriptylin/Tag) oder von 1-mal 1 Tablette *Amitriptylin-CT 75 mg Tabletten* (entsprechend 75 mg Amitriptylin/Tag) empfohlen.

Die Dosis sollte dann täglich bis zum Wirkungseintritt gesteigert werden. Die maximale Tagesdosis darf ambulant 150 mg, stationär 300 mg Amitriptylin nicht übersteigen. Ist eine schlafanstoßende Wirkung besonders gewünscht, kann ein größerer Teil der Tagesdosis zur Nacht gegeben werden. 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 Amitriptylin in einer oralen Tagesdosierung zwischen 25 und 150 mg oder bis zu einer Maximaldosis von 4–5 mg/kg Körpergewicht eingesetzt.

Entsprechend können 1-mal 1 Tablette bis 3-mal 2 Tabletten *Amitriptylin-CT 25 mg* oder 1-mal 1 Tablette bis 2-mal 1 Tablette *Amitriptylin-CT 75 mg* pro Tag gegeben werden.

Art der Anwendung

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

Die Tabletten sollten unverzüglich geschluckt werden, da der Wirkstoff Amitriptylin einen bitteren Eigengeschmack hat und eine längere Verweildauer im Mund vorübergehend zu Geschmacksstörung oder Taubheitsgefühl führen kann.

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 weiter geführt werden. Über eine Reduktion der Erhaltungsdosis hat der behandelnde Arzt im Einzelfall zu entscheiden.

4.3 Gegenanzeigen

Amitriptylin-CT darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen Amitriptylin oder einen der sonstigen Bestandteile
- akuten Alkohol-, Schlafmittel-, Schmerzmittel- und Psychopharmaka-Vergiftungen
- Harnretention
- Delirien
- unbehandeltem Engwinkelglaukom
- Prostatahyperplasie mit Restharnbildung
- Pylorusstenose
- paralytischem Ileus

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 beson-

ders 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.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Amitriptylin 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 tricyclischen 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. Darüber hinaus liegen keine Daten zur Sicherheit bei Langzeitanwendung bei Kindern und Jugendlichen bezüglich Wachstum, Reifung sowie zur kognitiven Entwicklung und Verhaltensentwicklung vor (siehe Abschnitt 4.8).

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 Anfälligkeit (z. B. Entzugssyndrom nach abruptem Absetzen von Benzodiazepinen) vermehrt zu Krampfanfällen kommen.

Amitriptylin-CT 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

Amitriptylin-CT 25 mg/75 mg Tabletten

- Hypokaliämie
- Bradykardie
- angeborenem langen QT-Syndrom oder anderen klinisch signifikanten kardialen Störungen (insbesondere koronare Herzkrankheit, Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien)
- gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall im EKG verlängern oder eine Hypokaliämie hervorrufen können (siehe Abschnitte 4.5 und 4.4)

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.

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!).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wirkung von Alkohol und die Wirkung anderer zentral dämpfend wirkender Arzneimittel kann bei gleichzeitiger Einnahme von Amitriptylin 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 Amitriptylin erheblich verstärkt werden, z. B. bei vasoconstringierenden Zusätzen bei Lokalanästhetika.

MAO-Hemmer vom irreversiblen Hemmtyp sollen in jedem Fall mindestens 14 Tage vor Beginn der Behandlung mit Amitriptylin abgesetzt werden. Andernfalls muss mit schweren Nebenwirkungen wie Erregung, Delir, Koma, Hyperpyrexie, Krampfanfällen und starken Blutdruckschwankungen gerechnet werden. Bei therapieresistenten Depressionen und unter Beachtung aller notwendigen Vorsichtsmaßnahmen und unter langsamer Dosissteigerung ist eine zusätzliche Gabe von MAO-Hemmern im Einzelfall möglich.

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.

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, 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) ist zu vermeiden.

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 Schwangerschaft und Stillzeit

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 1. 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.

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 abgestellt werden.

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

Amitriptylin 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 Präparatwechsel 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 gefährliche Tätigkeiten ganz unterbleiben, zumindest jedoch während der ersten Tage der Behandlung unterlassen werden. Die Entscheidung ist in jedem Einzelfall durch den behandelnden Arzt unter Berücksichti-

gung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung zu treffen.

4.8 Nebenwirkungen

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, Schwinden, Schwindel, Hypotonie, orthostatische Dysregulation, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Aggression, Sprachstörungen, Tremor, Akkomodationsstörungen, Obstipation, Gewichtszunahme und meist passageres Ansteigen der Leberenzymaktivität.

Häufig

kommt es zu Miktionsstörungen, innerer Unruhe, Hyponatriämie, Durstgefühl, Hautausschlägen, Libidoverlust bzw. Impotenz. Bei älteren Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von deliranten Syndromen.

Gelegentlich

kann es zu Kollapszuständen, paralytischem Ileus, Harnsperre, Blutbildveränderungen (insbesondere Leukopenien), Galaktorrhoe, Leberfunktionsstörungen (z. B. cholestatische Hepatose) und Erregungsleitungsstörungen kommen. Eine bestehende Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz) kann verstärkt werden. Allergische Reaktionen der Haut, wie z. B. allergische Vaskulitis, können auftreten. In einem Fall wurde eine Hypersensitivitätsmyokarditis beobachtet.

Sehr selten

können durch Amitriptylin Agranulozytose, zerebrale Krampfanfälle, motorische Störungen (Akathisie, Dyskinesien), Polyneuropathien, Glaukomanfälle, allergische Entzündungen der Lungenbläschen bzw. des Lungengewebes (Alveolitis, Löffler-Syndrom) oder Kardiomyopathien ausgelöst werden.

Nicht bekannt

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 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.

Hinweise:

Amitriptylin kann das QT-Intervall im EKG verlängern; sehr selten sind Torsade de pointes aufgetreten. In diesen Fällen ist die Behandlung mit Amitriptylin abzubrechen. Bei Patienten mit einem hirnorganischen 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.

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

Tricyclische 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, Bewusstseinsstörung bis zum Koma, Atemdepression bis Atemstillstand) sowie Herz-Kreislauf-Symptome (Hypotonie, Tachykardie, EKG-Veränderungen wie PQ-, QT-Intervallverlängerung, Torsade 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 tricyclische Antidepressiva unterliegen, sind diese Patienten über einen Zeitraum von 4–6 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 Physostigminsalicylat 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: Antidepressiva.
ATC-Code: N06AA09

Amitriptylin ist eine psychotrope Substanz aus der Klasse der tricyclischen Antidepressiva mit ausgeprägter sedierender Wirkungskomponente. Darüber hinaus zeigt Amitriptylin eine antinozeptive Wirkung. Akut gegeben, zeigt Amitriptylin eine starke Hemmwirkung auf die neuronale Aufnahme von Noradrenalin und Serotonin und antagonistische Eigenschaften an den M-Cholin-Rezeptoren (M_1 und M_2), Histamin-Rezeptoren (H_1 stärker als H_2), an α -Adrenozeptoren (α_1 stärker als α_2) und Serotonin-Rezeptoren ($5-HT_2$ 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

Absorption

Nach oraler Gabe wird Amitriptylin langsam aber vollständig resorbiert. Auf Grund der häufig verzögerten Magen-Darm-Passage werden maximale Plasmakonzentrationen erst nach 1–5(–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 14–18 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. 10–28 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 (Torsade de pointes) auszulösen.

Amitriptylin wurde nur unzureichend bezüglich mutagener Wirkungen geprüft. Bisherige Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf ein für die Anwendung relevantes mutagenes Potential.

Langzeituntersuchungen auf ein tumor erzeugendes 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

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Povidon K25, Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Blisterpackungen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Amitriptylin-CT 25 mg/75 mg Tabletten

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 20 Tabletten
 Packungen mit 50 Tabletten
 Packungen mit 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

AbZ-Pharma GmbH
 Graf-Arco-Str. 3
 89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Amitriptylin-CT 25 mg Tabletten
 6612418.01.00

Amitriptylin-CT 75 mg Tabletten
 6612418.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung:
 20. Januar 1998

Datum der Verlängerung der Zulassung:
 24. Februar 2003

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben zur Bioverfügbarkeit von Amitriptylin-CT 25 mg/75 mg Tabletten

Für **Amitriptylin-CT 75 mg Tabletten** wurde keine aktuelle Bioäquivalenzstudie durchgeführt. Nachfolgend wird eine Bioverfügbarkeitsuntersuchung von **Amitriptylin-CT 25 mg Tabletten** dokumentiert, welche 1993 an 18 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt wurde. Es darf hier gemäß der CPMP-Guideline „Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz“ auf Dosislinearität geschlossen werden, da sich die Arzneimittel nur in der Masse der wirksamen Bestandteile unterscheiden und folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- lineare Pharmakokinetik
- gleiche qualitative Zusammensetzung
- gleiches Verhältnis zwischen wirksamem/n Bestandteil/en und Hilfsstoffen
- gleicher Hersteller beider Arzneimittel
- Vorliegen einer Studie zur Bioverfügbarkeit für das ursprüngliche Arzneimittel
- gleiche In-vitro-Freisetzung unter geeigneten analogen Prüfbedingungen.

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von **Amitriptylin** nach Einmalgabe von 1 Tablette **Amitriptylin-CT 25 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat:

	Amitriptylin-CT 25 mg Tabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	6,63 ± 2,30	6,64 ± 2,25
t_{max} [h]	3,78 ± 0,88	3,89 ± 1,08
$AUC_{(0-tlast)}$ [h × ng/ml]	112,95 ± 52,62	111,00 ± 57,21

C_{max} maximale Plasmakonzentration
 t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 $AUC_{(0-tlast)}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 MW Mittelwert
 SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 1

Pharmakokinetische Parameter von **Nortriptylin** nach Einmalgabe von 1 Tablette **Amitriptylin-CT 25 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat:

	Amitriptylin-CT 25 mg Tabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	3,05 ± 1,00	2,98 ± 1,09
t_{max} [h]	10,67 ± 3,27	10,17 ± 3,75
$AUC_{(0-tlast)}$ [h × ng/ml]	128,39 ± 64,02	133,78 ± 79,27

C_{max} maximale Plasmakonzentration
 t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 $AUC_{(0-tlast)}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 MW Mittelwert
 SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 2

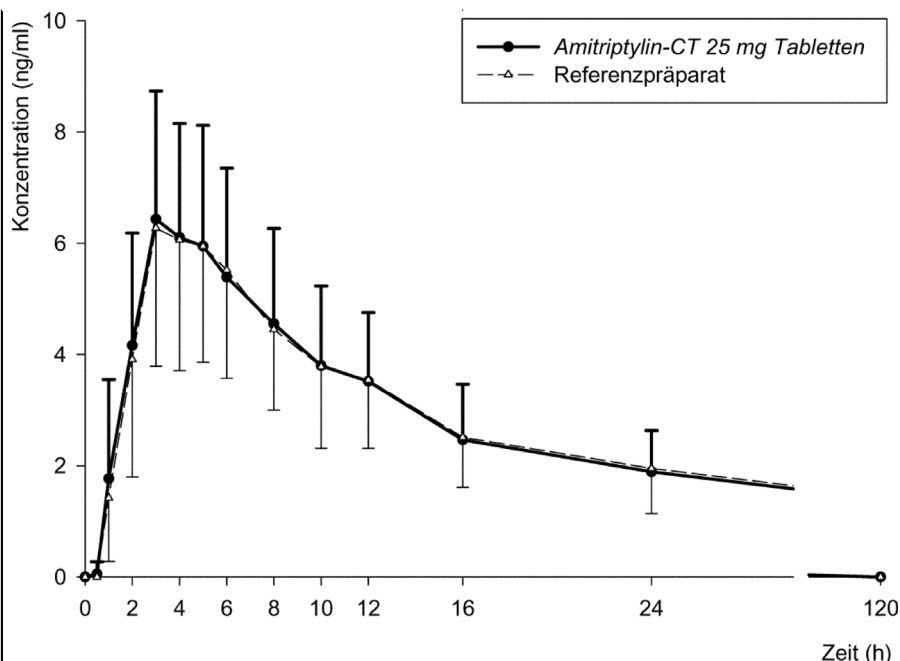


Abbildung 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von **Amitriptylin** nach Einmalgabe von 1 Tablette **Amitriptylin-CT 25 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat.

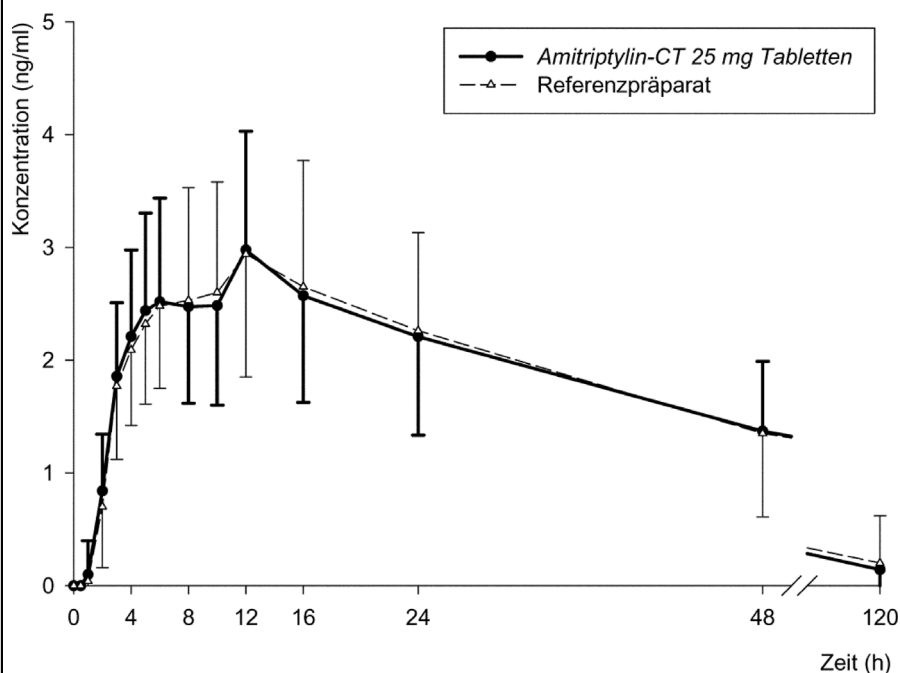


Abbildung 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von **Nortriptylin** nach Einmalgabe von 1 Tablette **Amitriptylin-CT 25 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz-entscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Amitriptylin-CT 25 mg Tabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt für **Amitriptylin** 101,75 % und für **Nortriptylin** 95,97 % (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.