



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Saroten® Tabs 50 mg, Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Amitriptylin

1 Filmtablette enthält:
50 mg Amitriptylin (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 53,8 mg Lactose (siehe Abschnitt 4.4.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Die Tablette kann in vier gleiche Teile geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Saroten Tabs 50 mg wird angewendet:

- zur Behandlung von depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) bei Erwachsenen
- zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen bei Erwachsenen
- zur prophylaktischen Behandlung von chronischen Spannungskopfschmerzen (CTTH) bei Erwachsenen.
- zur prophylaktischen Behandlung von Migräne bei Erwachsenen.
- zur Behandlung der Enuresis nocturna bei Kindern ab 6 Jahren, wenn eine organische Ursache, einschließlich Spina bifida und verwandte Störungen, ausgeschlossen wurde und mit allen anderen medikamentösen und nicht-medikamentösen Behandlungsmaßnahmen, einschließlich Antispastika und Vasopressin-verwandten Arzneimitteln, kein Ansprechen erzielt wurde. Das Arzneimittel sollte nur von Ärzten verordnet werden, die Erfahrung in der Behandlung persistierender Enuresis besitzen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Nicht alle Dosierungsschemata können mit allen Darreichungsformen und Stärken erreicht werden. Für die Dosierung zu Beginn und für alle folgenden Dosissteigerungen sollte die geeignete Darreichungsform/Stärke gewählt werden.

Depressive Erkrankungen (Episoden einer Major Depression)

Die Dosis ist zu Behandlungsbeginn niedrig anzusetzen und dann schrittweise zu steigern, unter aufmerksamer Beobachtung des klinischen Ansprechens und jeglicher Anzeichen von Unverträglichkeit.

Erwachsene

Die Anfangsdosis beträgt 25 mg zweimal täglich (50 mg täglich). Bei Bedarf kann die Dosis alle zwei Tage um 25 mg gesteigert werden. Die Höchstdosis beträgt 150 mg täglich, aufgeteilt auf zwei Teildosen.

Die Erhaltungsdosis ist die niedrigste wirksame Dosis.

Ältere Patienten (über 65 Jahre) und Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen
Die Anfangsdosis beträgt 10 mg–25 mg täglich.

Je nach individuellem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Tagesgesamtdosis auf bis zu 100–150 mg täglich (aufgeteilt auf zwei Teildosen) erhöht werden.

Tägliche Dosen über 100 mg sind nur mit Vorsicht anzuwenden.

Die Erhaltungsdosis ist die niedrigste wirksame Dosis.

Kinder und Jugendliche

Amitriptylin sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen sind (siehe Abschnitt 4.4).

Dauer der Anwendung

Die antidepressive Wirkung setzt in der Regel nach 2–4 Wochen ein. Die Behandlung mit Antidepressiva ist symptomatisch und muss daher über einen angemessenen Zeitraum fortgeführt werden, normalerweise bis zu 6 Monate nach Abklingen der Symptome, um einen Rückfall zu vermeiden.

Neuropathische Schmerzen, prophylaktische Behandlung von chronischen Spannungskopfschmerzen, Migräneprophylaxe bei Erwachsenen

Die Dosis ist für jeden Patienten individuell so einzustellen, dass ausreichende Analgesie bei einem tolerierbaren Maß an unerwünschten Arzneimittelwirkungen erzielt wird. Grundsätzlich ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Dauer zur Behandlung der Symptomatik anzuwenden.

Erwachsene

Der empfohlene Dosisbereich beträgt 25 mg–75 mg täglich am Abend. Dosen über 100 mg sollten mit Vorsicht angewendet werden.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg–25 mg am Abend. Die Dosis kann je nach Verträglichkeit alle 3–7 Tage um 10 mg–25 mg gesteigert werden.

Die Dosis kann einmal täglich oder aufgeteilt auf zwei Teildosen eingenommen werden. Einzeldosen von mehr als 75 mg werden nicht empfohlen.

Die analgetische Wirkung setzt in der Regel nach 2–4 Wochen Behandlungsdauer ein.

Ältere Patienten (über 65 Jahre) und Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Eine Anfangsdosis von 10 mg–25 mg am Abend wird empfohlen.

Dosen über 75 mg sind mit Vorsicht anzuwenden.

Grundsätzlich wird empfohlen, zu Behandlungsbeginn eine Dosis aus dem unteren Bereich des für Erwachsene empfohlenen Dosisbereichs zu wählen. Je nach individuellem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Dosis erhöht werden.

Kinder und Jugendliche

Amitriptylin sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen sind (siehe Abschnitt 4.4).

Dauer der Behandlung

Neuropathische Schmerzen

Die Behandlung ist symptomatisch und sollte daher über einen angemessenen Zeitraum fortgeführt werden. Bei vielen Patienten kann eine Behandlungsdauer von mehreren Jahren erforderlich sein. Eine regelmäßige Neubeurteilung wird empfohlen, um zu überprüfen, ob die Weiterführung der Behandlung weiterhin für den jeweiligen Patienten angemessen ist.

Prophylaktische Behandlung von chronischen Spannungskopfschmerzen und Migräneprophylaxe bei Erwachsenen

Die Behandlung muss über einen angemessenen Zeitraum fortgeführt werden. Eine regelmäßige Neubeurteilung wird empfohlen, um zu überprüfen, ob die Weiterführung der Behandlung weiterhin für den jeweiligen Patienten angemessen ist.

Enuresis nocturna

Kinder und Jugendliche

Die empfohlenen Dosierungen sind:

- Für Kinder von 6 bis 10 Jahren: 10 mg–20 mg. Eine geeignete Darreichungsform sollte für diese Altersgruppe verwendet werden.
- Für Kinder ab 11 Jahren: 25 mg–50 mg täglich

Die Dosis sollte schrittweise gesteigert werden.

Die Dosis ist 1–1½ Stunden vor dem Schlafengehen einzunehmen.

Vor Beginn der Behandlung mit Amitriptylin ist ein EKG durchzuführen, um das Vorliegen eines Long-QT-Syndroms auszuschließen.

Dauer der Behandlung

Die maximale Behandlungsdauer sollte 3 Monate nicht überschreiten.

Wenn mehrere Amitriptylin-Behandlungszyklen erforderlich sind, ist alle 3 Monate eine ärztliche Überprüfung vorzunehmen.

Bei Beendigung der Behandlung sollte Amitriptylin schrittweise abgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Dieses Arzneimittel kann bei Personen mit Niereninsuffizienz in der üblichen Dosierung angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Vorsichtige Dosierung und nach Möglichkeit die Kontrolle der Serumspiegel sind ratsam.

Inhibitoren des Cytochrom-P450-Enzyms CYP2D6

Je nach individuellem Ansprechen ist eine niedrigere Dosis Amitriptylin in Betracht zu ziehen, wenn Amitriptylin zusammen mit einem starken CYP2D6-Inhibitor angewendet wird (z. B. Bupropion, Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit bekannt langsamem CYP2D6- oder CYP2C19 Metabolismus

Bei diesen Patienten kann die Plasmakonzentration von Amitriptylin und seinem aktiven Metaboliten Nortriptylin erhöht sein. Eine Dosisverringerung auf 50 % der empfohlenen Anfangsdosis ist in Betracht zu ziehen.

Art der Anwendung

Saroten Tabs 50 mg sind zum Einnehmen.

Saroten Tabs 50 mg sind teilbare Tabletten mit drei Bruchkerben. Die Bruchkerben ermöglichen die Aufteilung der Tablette in 4 Teile (12,5 mg pro Teil). Die Teile, die vorerst nicht gebraucht werden, können im Reservoir der Tablettendose (unter dem Schieber des Deckels) bis zum nächsten Einnahmezeitpunkt aufbewahrt werden.

Die Tabletten sollten mit Wasser geschluckt werden.

Beendigung der Behandlung

Bei Beendigung der Behandlung sollte das Arzneimittel über mehrere Wochen schrittweise abgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Kürzlich zurückliegender Herzinfarkt. Herzblock jeglichen Grades oder Herzrhythmusstörung und Koronarinsuffizienz.

Die gleichzeitige Behandlung mit Monoaminoxidase- (MAO-)Hemmern ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Amitriptylin und MAO-Hemmern kann ein Serotoninsyndrom hervorrufen (eine Kombination von Symptomen, zu denen Agitiertheit, Verwirrtheit, Tremor, Myoklonus und Hyperthermie gehören können).

Eine Behandlung mit Amitriptylin kann 14 Tage nach Absetzen eines irreversiblen nicht-selektiven MAO-Hemmers und frühestens 1 Tag nach Absetzen des reversiblen Wirkstoffs Moclobemid eingeleitet werden. Eine Behandlung mit einem MAO-Hemmer kann 14 Tage nach Absetzen von Amitriptylin eingeleitet werden.

Schwere Lebererkrankung.

Kinder unter 6 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei hoher Dosierung können kardiale Arrhythmien und schwere Hypotonie auftreten. Bei Patienten mit vorbestehender Herzkrankheit kann dies auch unter normaler Dosierung der Fall sein.

QT-Verlängerung

Für den Zeitraum nach Zulassung liegen Berichte über Fälle von verlängerten QT-Intervallen und Arrhythmien vor. Bei Patienten mit signifikanter Bradykardie, bei Patienten mit nicht-kompensierter Herzinsuffizienz und bei Patienten, die gleichzeitig QT-verlängernde Arzneimittel erhalten, ist Vorsicht geboten. Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie) sind bekannt dafür, dass sie das Risiko für Arrhythmien erhöhen.

Die Gabe von Anästhetika während einer laufenden Therapie mit tri-/tetrazyklischen Antidepressiva kann mit einem erhöhten Risiko für Arrhythmien und Hypotonie einhergehen. Bei einer geplanten Operation ist dieses Arzneimittel möglichst mehrere Tage vorher abzusetzen; wenn ein notfallmäßiger

Eingriff unausweichlich ist, ist der Anästhesist über die Therapie des Patienten in Kenntnis zu setzen.

Bei der Anwendung von Amitriptylin bei Patienten, die eine Hyperthyreose haben oder mit Schilddrüsen-Arzneimitteln behandelt werden, ist wegen drohender Herzrhythmusstörungen große Vorsicht geboten.

Ältere Patienten sind besonders anfällig für orthostatische Hypotonie.

Dieses Arzneimittel ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit Krampfleiden, Harnverhalt, Prostatahypertrophie, Hyperthyreose, paranoider Symptomatologie und fortgeschrittener hepatischer oder kardiovaskulärer Erkrankung, Pylorusstenose oder paralytischem Ileus.

Bei Patienten mit der seltenen Kombination aus flacher Vorderkammer und engem Kammerwinkel können durch Dilatation der Pupille akute Glaukomaattacken ausgelöst werden.

Suizid/Suizidgedanken

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (suizidbezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko bleibt bestehen, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen eintritt, 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 Metaanalyse placebokontrollierter klinischer 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.

Bei Patienten mit bipolarer Störung ist eine Verschiebung hin zur Manie möglich – wenn der Patient in eine manische Phase eintritt, ist Amitriptylin abzusetzen.

Wie bei anderen Psychopharmaka beschrieben, kann Amitriptylin die Insulin- und Blutzuckerreaktion beeinflussen und bei Dia-

betikern eine Anpassung der antidiabetischen Therapie erforderlich machen. Die depressive Erkrankung selbst kann ebenfalls einen Einfluss auf den Glucosespiegel des Patienten haben.

Bei gleichzeitiger Gabe von trizyklischen Antidepressiva mit Anticholinergika oder Neuroleptika – insbesondere bei hohen Außentemperaturen – ist über Fälle von Hyperpyrexie berichtet worden.

Ein plötzliches Absetzen nach längerer Behandlung kann Absetzsymptome wie Kopfschmerzen, Unwohlsein, Schlafstörungen und Reizbarkeit hervorrufen.

Bei Patienten, die mit SSRI behandelt werden, ist Amitriptylin mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Enuresis nocturna

Vor Beginn der Behandlung mit Amitriptylin ist ein EKG durchzuführen, um das Vorliegen eines Long-QT-Syndroms auszuschließen.

Bei der Behandlung von Enuresis ist Amitriptylin nicht mit Anticholinergika zu kombinieren.

Suizidgedanken und -verhalten können auch zu Beginn einer Behandlung mit Antidepressiva auftreten, die aufgrund einer anderen Erkrankung als einer Depression erfolgt; daher sind bei der Behandlung von Enuresis dieselben Vorsichtsmaßnahmen einzuhalten wie bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten zur Sicherheit bei Langzeitanwendung bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, Reifung sowie kognitive Entwicklung und Verhaltensentwicklung vor (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Bestandteile

Die Tabletten enthalten Lactose.

Bei Patienten mit seltenen Erbkrankheiten wie Galactoseintoleranz, Lapp-Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption ist dieses Arzneimittel nicht anzuwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**Potenzielle Auswirkungen von Amitriptylin auf andere Arzneimittel**Kontraindizierte Kombinationen

MAO-Hemmer (nicht-selektive ebenso wie selektive Inhibitoren der MAO A (Moclobemid) und MAO B (Selegilin)): Gefahr eines Serotoninsyndroms (siehe Abschnitt 4.3).

Nicht empfohlene Kombinationen

Sympathomimetika: Amitriptylin kann die kardiovaskulären Effekte von Adrenalin, Ephedrin, Isoprenalin, Noradrenalin, Phenylephrin und Phenylpropanolamin verstärken (enthalten z. B. in Lokal- und Allgemeinanästhetika und nasalen Dekongestiva).

Adrenozeptorblocker: Trizyklische Antidepressiva können die blutdrucksenkende Wirkung zentral wirkender Antihypertensiva wie z. B. Guanethidin, Betanidin, Reserpin, Clonidin und Methyldopa abschwächen. Es ist ratsam, jegliche antihypertensive Therapie

für die Dauer der Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva zu überprüfen.

Anticholinergika: Trizyklische Antidepressiva können die Effekte dieser Wirkstoffe auf Augen, zentrales Nervensystem, Darm und Harnblase verstärken; die gleichzeitige Anwendung dieser Wirkstoffe ist zu vermeiden, da sie mit einem erhöhten Risiko für paralytischen Ileus, Hyperpyrexie usw. verbunden ist.

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika wie Chinidin, die Antihistaminika Astemizol und Terfenadin, bestimmte Antipsychotika – insbesondere Pimozid und Sertindol –, Cisaprid, Halofantrin und Sotalol), können das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien erhöhen, wenn sie gleichzeitig mit trizyklischen Antidepressiva angewendet werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Amitriptylin und Methadon ist Vorsicht geboten, da das Potenzial additiver Effekte auf das QT-Intervall und ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Wirkungen bestehen.

Auch bei der gleichzeitigen Anwendung von Amitriptylin und Hypokaliämie induzierenden Diuretika (z. B. Furosemid) wird zu Vorsicht geraten.

Thioridazin: Die gleichzeitige Anwendung von Amitriptylin und Thioridazin (einem CYP2D6-Substrat) ist zu vermeiden, da die Metabolisierung von Thioridazin gehemmt wird und dadurch das Risiko für kardiale Nebenwirkungen steigt.

Tramadol: Die gleichzeitige Anwendung von Tramadol (einem CYP2D6-Substrat) und trizyklischen Antidepressiva wie z. B. Amitriptylin erhöht das Risiko für Krampfanfälle und Serotoninsyndrom. Darüber hinaus kann diese Kombination die Metabolisierung von Tramadol in seine aktiven Metaboliten hemmen und dadurch die Tramadolkonzentration erhöhen und potenziell Opioid-Toxizität hervorrufen.

Antimykotika wie Fluconazol und Terbinafin erhöhen die Serumkonzentration von Trizyklika und die damit verbundene Toxizität. Es sind Fälle von Synkope und Torsade-de-pointes aufgetreten.

Kombinationen, die Vorsichtsmaßnahmen erforderlich machen

ZNS dämpfende Arzneimittel: Amitriptylin kann die sedierende Wirkung von Alkohol, Barbituraten und anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln verstärken.

Potenzielle Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Amitriptylin

Trizyklische Antidepressiva (TZA) einschließlich Amitriptylin werden vorwiegend durch die hepatischen Cytochrom-P450-Isozyme CYP2D6 und CYP2C19 metabolisiert, die in der Population polymorph sind. Weitere an der Metabolisierung von Amitriptylin beteiligte Isozyme sind CYP3A4, CYP1A2 und CYP2C9.

CYP2D6-Inhibitoren: Das Isozym CYP2D6 kann durch verschiedene andere Arzneimittel gehemmt werden, z. B. Neuroleptika, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Beta-blocker und Antiarrhythmika. Beispiele für

starke CYP2D6-Inhibitoren sind Bupropion, Fluoxetin, Paroxetin und Chinidin. Diese Arzneimittel können eine wesentliche Abschwächung des TZA-Metabolismus und eine deutliche Erhöhung der Plasmakonzentration bewirken. Wenn ein TZA gleichzeitig mit einem anderen Arzneimittel angewandt werden soll, das bekanntermaßen CYP2D6-inhibierend wirkt, ist die Überwachung der TZA-Plasmakonzentration in Betracht zu ziehen. Die Dosierung von Amitriptylin muss möglicherweise angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Weitere Cytochrom-P450-Inhibitoren: Cimetidin, Methyphenidat und Calciumkanal-Blocker (wie z. B. Diltiazem und Verapamil) können die Plasmakonzentration trizyklischer Antidepressiva steigern und die damit verbundene Toxizität verstärken. Antimykotika wie Fluconazol (ein CYP2C9-Inhibitor) und Terbinafin (ein CYP2D6-Inhibitor) können Beobachtungen zufolge zur Erhöhung der Amitriptylin- und Nortriptylin-Serumkonzentrationen führen.

Die Isozyme CYP3A4 und CYP1A2 haben einen geringeren Anteil an der Metabolisierung von Amitriptylin. Für Fluvoxamin (einen starken CYP1A2-Inhibitor) wurde allerdings nachgewiesen, dass es die Amitriptylin-Plasmakonzentration erhöht; diese Kombination ist zu vermeiden. Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen sind potenziell auch bei gleichzeitiger Anwendung von Amitriptylin und starken CYP3A4-Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol oder Ritonavir zu erwarten.

Trizyklische Antidepressiva und Neuroleptika inhibieren wechselseitig ihre Metabolisierung; dies kann zur Senkung der Krampfschwelle und zum Auftreten von Krampfanfällen führen. Gegebenenfalls muss die Dosierung dieser Arzneimittel angepasst werden.

Cytochrom-P450-Induktoren: Orale Kontrazeptiva, Rifampicin, Phenytoin, Barbiturate, Carbamazepin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) können die Metabolisierung trizyklischer Antidepressiva verstärken und so deren Plasmakonzentration senken und die antidepressive Wirkung abschwächen.

In Gegenwart von Ethanol waren die freien Amitriptylin-Plasmakonzentrationen und die Nortriptylin-Konzentration erhöht.

Es kann zu einer Erhöhung der Konzentrationen von Amitriptylin im Plasma durch Natriumvalproat und Valpromid kommen. Daher wird eine klinische Überwachung empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Klinische Studiendaten zur Anwendung von Amitriptylin bei Schwangeren liegen nur in begrenztem Umfang vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Amitriptylin wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, dies ist

eindeutig erforderlich, und nur nach sorgfältiger Abwägung von Risiko und Nutzen.

Bei langfristiger Anwendung und nach Anwendung in den letzten Wochen der Schwangerschaft können Entzugssymptome beim Neugeborenen auftreten. Mögliche Symptome sind Reizbarkeit, Hypertonus, Tremor, unregelmäßige Atmung, ungenügendes Trinken und lautes Schreien sowie anticholinerge Symptome (Harnverhalt, Obstipation).

Stillzeit

Amitriptylin und seine Metaboliten treten in die Mutermilch über (entsprechend 0,6% – 1% der Dosis mütterlicherseits). Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Saroten Tabs 50 mg verzichtet werden soll/die Behandlung mit diesem Arzneimittel zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Amitriptylin bewirkte bei Ratten eine Senkung der Trächtigkeitsrate (siehe Abschnitt 5.3). Zu den Auswirkungen von Amitriptylin auf die menschliche Fruchtbarkeit liegen keine Daten vor.

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

Amitriptylin ist ein Arzneimittel mit sedierender Wirkung.

Patienten, die Psychopharmaka erhalten, werden voraussichtlich Beeinträchtigungen der allgemeinen Aufmerksamkeit und Konzentration aufweisen und sollten daher gewarnt werden, dass ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein können. Diese unerwünschten Wirkungen können durch gleichzeitigen Alkoholkonsum verstärkt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Amitriptylin kann ähnliche Nebenwirkungen hervorrufen wie andere trizyklische Antidepressiva. Einige der nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen, z. B. Kopfschmerzen, Tremor, Aufmerksamkeitsstörungen, Obstipation und verringerte Libido, können auch Symptome der Depression sein und werden in der Regel schwächer, wenn der depressive Zustand sich bessert.

In der nachstehenden Auflistung gilt die folgende Konvention:

MedDRA-Systemorganklasse/bevorzugte Bezeichnung nach 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)

Siehe Tabelle auf Seite 4

Epidemiologische Studien – hauptsächlich durchgeführt bei Patienten ab 50 Jahren –

MedDRA-Systemorganklassen	Häufigkeit	Bezeichnung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Knochenmarkdepression, Agranulozytose, Leukopenie, Eosinophilie, Thrombozytopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Selten	verminderter Appetit
	Nicht bekannt	Anorexie, Erhöhung oder Absenken des Blutzuckerspiegels
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Aggression
	Häufig	Verwirrtheit, Libido vermindert, Agitiertheit
	Gelegentlich	Hypomanie, Manie, Angst, Schlaflosigkeit, Alptraum
	Selten	Delirium (bei älteren Menschen), Halluzination, suizidale Gedanken oder suizidales Verhalten*
	Nicht bekannt	Paranoia
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schläfrigkeit, Tremor, Schwindel, Kopfschmerz, Benommenheit, Sprachstörung (Dysarthrie)
	Häufig	Aufmerksamkeitsstörungen, Geschmacksstörung, Parästhesie, Ataxie
	Gelegentlich	Konvulsion
	Sehr selten	Akathisie, Polyneuropathie
	Nicht bekannt	Extrapyramidale Störungen
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Akkommodationsstörung
	Häufig	Mydriasis
	Sehr selten	Akutes Glaukom
	Nicht bekannt	trockenes Auge
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	Sehr häufig	Herzklopfen, Tachykardie
	Häufig	Atrioventrikulärer Block, Schenkelblock
	Gelegentlich	Kollaps, Verschlechterung einer Herzinsuffizienz
	Selten	Arrhythmie
	Sehr selten	Kardiomyopathien, Torsades de Pointes
	Nicht bekannt	Hypersensitivitätsmyokarditis
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Orthostatische Hypotonie
	Gelegentlich	Hypertonie
	Nicht bekannt	Hyperthermie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Verstopfte Nase
	Sehr selten	Allergische Entzündung der Alveolen bzw. des Lungengewebes (Alveolitis, Löffler-Syndrom)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Mundtrockenheit, Obstipation, Übelkeit
	Gelegentlich	Diarrhoe, Erbrechen, Zungenödem
	Selten	Vergrößerung der Speicheldrüse, paralytischer Ileus
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Ikterus
	Gelegentlich	Störung der Leber (z. B. cholestatische Lebererkrankung)
	Nicht bekannt	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hyperhidrosis
	Gelegentlich	Ausschlag, Urtikaria, Gesichtsoedem
	Selten	Alopezie, Lichtempfindlichkeitsreaktion
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Störungen bei der Harnblasenentleerung
	Gelegentlich	Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Erektionsstörung
	Gelegentlich	Galaktorrhoe
	Selten	Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Müdigkeit, Durstgefühl
	Selten	Fieber
Untersuchungen	Sehr häufig	Gewicht erhöht
	Häufig	Elektrokardiogramm abnorm, Elektrokardiogramm QT verlängert, Elektrokardiogramm QRS-Komplex verlängert, Hyponatriämie
	Gelegentlich	Intraokulärer Druck erhöht
	Selten	Gewichtsabnahme Leberfunktionstest anomal, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Transaminasen erhöht

* Es wurde über Fälle von suizidalen Gedanken oder Verhalten während der oder kurz nach Beendigung der Behandlung mit Amitriptylin berichtet (siehe Abschnitt 4.4).



belegen ein erhöhtes Risiko für Knochenbrüche bei Patienten, die mit SSRI und TZA behandelt werden. Welcher Mechanismus dieser Risikoerhöhung zugrunde liegt, 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

Symptome

Anticholinerge Symptome: Mydriasis, Tachykardie, Harnverhalt, trockene Schleimhäute, verminderte Darmmotilität, Krämpfe, Fieber. Plötzlich einsetzende ZNS-Depression. Herabgesetzte Bewusstseinslage mit Progression zum Koma. Atemdepression.

Kardiale Symptome: Arrhythmien (ventrikuläre Tachyarrhythmie, Torsade-de-pointes-Tachykardie, Kammerflimmern). Im EKG zeigen sich charakteristischerweise verlängerte PR-Intervalle, verbreiterte QRS-Komplexe, verlängerte QT-Intervalle, flache oder invertierte T-Wellen, ST-Streckensenkung sowie Herzblock unterschiedlicher Schwere mit Progression zum Herzstillstand. Die Verbreiterung des QRS-Komplexes korreliert meist gut mit der Schwere der Toxizität nach einer akuten Überdosierung. Herzinsuffizienz, Hypotonie, kardiogener Schock. Metabolische Azidose, Hypokaliämie, Hyponatriämie.

Die Einnahme von 750 mg oder mehr kann bei Erwachsenen zu schwerer Intoxikation führen. Gleichzeitiger Alkoholkonsum und Einnahme anderer Psychopharmaka verstärken die Auswirkungen der Überdosierung. Bei den Reaktionen auf eine Überdosis besteht erhebliche interindividuelle Variabilität. Kinder sind besonders anfällig für Kardiotoxizität, Krampfanfälle und Hyponatriämie.

Beim Aufwachen sind erneutes Auftreten von Verwirrtheit, Agitiertheit und Halluzinationen sowie Ataxie möglich.

Behandlung

1. Stationäre Aufnahme (Intensivstation), falls notwendig. Die Behandlung erfolgt symptombezogen und supportiv.
2. ABC (*airway, breathing, circulation* – Atemwege, Atmung, Kreislauf) beurteilen und nach Bedarf behandeln. Intravenösen Zugang legen. Engmaschig überwachen, auch in scheinbar unkomplizierten Fällen.
3. Auf klinische Merkmale untersuchen. Harnstoff und Elektrolyte kontrollieren – auf niedrigen Kaliumspiegel achten und Urinausscheidung überwachen. Arterielle Blutgase kontrollieren – auf Azidose achten. Elektrokardiographie durchführen – auf QRS > 0,16 Sekunden achten.

4. Kein Flumazenil für eine reversible Aufhebung der Benzodiazepinintoxizität bei gemischten Überdosierungen verabreichen.
5. Nur falls innerhalb einer Stunde nach einer potenziell letalen Überdosis: Magenspülung erwägen.
6. Falls innerhalb einer Stunde nach der Einnahme: 50 g medizinische Kohle verabreichen.
7. Atemwege durch Intubation offenhalten, falls erforderlich. Behandlung mit Respirator wird angeraten, um einem Atemstillstand vorzubeugen. Herzfunktion kontinuierlich für 3–5 Tage mittels EKG überwachen. Behandlung des Folgenden in einer Einzelfall-Entscheidung
 - Verbreiterte QRS-Intervalle, Herzinsuffizienz und ventrikuläre Arrhythmien
 - Kreislaufversagen
 - Hypotension
 - Hyperthermie
 - Krämpfe
 - Metabolische Azidose
8. Ruhelosigkeit und Krämpfe können mit Diazepam behandelt werden.
9. Patienten, die Anzeichen von Toxizität zeigen, sind mindestens 12 Stunden lang zu überwachen.
10. Monitoring für Rhabdomyolyse, falls der Patient für eine beträchtliche Zeit bewusstlos ist
11. Da eine Überdosierung oft absichtlich erfolgt, könnten Patienten während der Erholungsphase auf andere Weise einen Suizidversuch durchführen. Tod durch beabsichtigte oder versehentliche Überdosierung sind bei dieser Arzneimittelklasse bereits aufgetreten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Antidepressiva – Nicht-selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer (trizyklische Antidepressiva)
ATC-Code: N06AA09

Wirkmechanismus

Amitriptylin ist ein trizyklisches Antidepressivum und Analgetikum. Es hat ausgeprägte anticholinerge und sedierende Eigenschaften. Es blockiert die Wiederaufnahme und somit die Inaktivierung von Noradrenalin und Serotonin an den Nervenendigungen. Indem die Wiederaufnahme dieser beiden Monoamin-Neurotransmitter verhindert wird, wird ihre Wirkung im Gehirn verstärkt. Dies scheint mit der antidepressiven Aktivität assoziiert zu sein.

Der Wirkmechanismus umfasst außerdem Ionenkanal-Blockaden der Natrium-, Kalium- und NMDA-Kanäle sowohl zentral als auch im Rückenmark. Die Noradrenalin-, Natrium- und NMDA-Effekte tragen bekanntermaßen zur Regulierung neuropathischer Schmerzen, Prophylaxe chronischer Spannungskopfschmerzen und Migräneprophylaxe bei. Die schmerzreduzierende Wirkung von Amitriptylin beruht nicht auf seinen antidepressiven Eigenschaften.

Trizyklische Antidepressiva zeigen in unterschiedlichem Maße Affinität für Muscarin- und Histamin-H1-Rezeptoren.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Amitriptylin ist bei Erwachsenen in folgenden Anwendungsgebieten nachgewiesen worden:

- Depressive Erkrankungen (Episoden einer Major Depression)
- Neuropathische Schmerzen
- Prophylaxe chronischer Spannungskopfschmerzen
- Migräneprophylaxe

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Amitriptylin zur Behandlung von Enuresis nocturna ist bei Kindern ab 6 Jahren nachgewiesen worden (siehe Abschnitt 4.1).

Die empfohlenen Dosierungen sind in Abschnitt 4.2 aufgeführt.

In der Indikation der Depression sind ausschließlich in der stationären Behandlung schwer depressiver Patienten Dosen von bis zu 200 mg täglich und gelegentlich bis zu 300 mg täglich angewendet worden.

Der antidepressive und anlagetische Effekt setzt im Normalfall nach 2–4 Wochen ein, der sedative Effekt ist nicht verzögert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Filmtabletten

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

Verteilung

Das geschätzte scheinbare Verteilungsvolumen (V_d)_β nach intravenöser Gabe beträgt 1.221 ± 280 L; Bereich 769–1.702 L (16 ± 3 L/kg).

Die Rate der Proteinbindung im Plasma beträgt rund 95%.

Sowohl Amitriptylin als auch sein Hauptmetabolit Nortriptylin passieren die Plazentaschranke.

Bei stillenden Frauen treten Amitriptylin und Nortriptylin in geringen Mengen in die Muttermilch über. Das Verhältnis der Konzentration/Plasmakonzentration beträgt bei Frauen 1:1. Die geschätzte tägliche Wirkstoffexposition (Amitriptylin + Nortriptylin) des Säuglings beläuft sich auf durchschnittlich 2% der entsprechenden gewichtsbezogenen Amitriptylin-Dosis der Mutter (in mg/kg) (siehe Abschnitt 4.6).

Biotransformation

In vitro erfolgt die Metabolisierung von Amitriptylin hauptsächlich durch Demethylierung (CYP2C19, CYP3A4) und Hydroxylierung (CYP2D6), gefolgt von der Konjugation mit Glucuronsäure. Weitere beteiligte Isozyme sind CYP1A2 und CYP2C9. Die Metabolisierung unterliegt dem Einfluss genetischer Polymorphie. Der hauptsächlich aktive Metabolit ist das sekundäre Amin Nortriptylin.

Nortriptylin hemmt stärker die Noradrenalin- als die Serotonin-Wiederaufnahme, während Amitriptylin die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin in gleichem Maße inhibiert. Weitere Metaboliten wie z. B. cis- und trans-10-Hydroxyamitriptylin sowie cis- und trans-10-Hydroxynortriptylin zeigen ein ähnliches Profil wie Nortriptylin, sind allerdings erheblich schwächer. Demethylnortriptylin und Amitriptylin-N-oxid liegen im Plasma nur in geringen Mengen vor; der letztere Metabolit ist nahezu inaktiv. Alle Metaboliten sind weniger anticholinerg als Amitriptylin und Nortriptylin. Im Plasma dominiert mengenmäßig das Gesamt-10-Hydroxynortriptylin, doch der Großteil der Metaboliten ist konjugiert.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) von Amitriptylin nach oraler Anwendung beträgt rund 25 Stunden (24,65 ± 6,31 Stunden; Bereich 16,49–40,36 Stunden). Die mittlere systemische Clearance (Cl_s) beträgt 39,24 ± 10,18 l/h; Bereich 24,53–53,73 l/h.

Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend mit dem Urin. Der Anteil der renalen Ausscheidung von unverändertem Amitriptylin ist unbedeutend (rund 2%).

Die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Amitriptylin + Nortriptylin werden bei den meisten Patienten innerhalb einer Woche erreicht; im Steady-State nach Behandlung mit konventionellen Tabletten dreimal täglich setzt sich der Plasmagehalt rund um die Uhr zu etwa gleichen Teilen aus Amitriptylin und Nortriptylin zusammen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sind längere Halbwertszeiten und niedrigere orale Clearance-Werte (Cl_s) infolge einer niedrigeren Metabolisierungsrate nachgewiesen worden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Leberfunktionsstörung kann durch beeinträchtigte hepatische Extrak­tion zu erhöhten Plasmakonzentrationen führen; bei diesen Patienten ist das Arzneimittel daher nur mit Vorsicht hinsichtlich Dosierung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Nierenfunktionsstörung hat keinen Einfluss auf die Kinetik.

Polymorphie

Die Metabolisierung unterliegt dem Einfluss genetischer Polymorphie (CYP2D6 und CYP2C19) (siehe Abschnitt 4.2).

Pharmakokinetisch-pharmakodynamischer Zusammenhang

Die Plasmakonzentrationen von Amitriptylin und Nortriptylin variieren sehr stark zwischen den Individuen, und es konnte bisher keine einfache Korrelation mit dem therapeutischen Ansprechen nachgewiesen werden. Die therapeutische Plasmakonzentration bei depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) beträgt ca. 80–200 ng/ml (~ 280–700 nmol/l) (Amitriptylin + Nortriptylin). Konzentrationen oberhalb von 300–400 ng/ml sind mit erhöhtem Risiko für Störungen der kardialen Erregungsleitung in Form einer Verbreiterung des QRS-Komplexes oder eines AV-Blocks assoziiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Amitriptylin inhibiert in mikromolaren Konzentrationen, die im oberen Bereich therapeutischer Plasmakonzentrationen liegen, Ionenkanäle, die für die Repolarisation im Herzen verantwortlich sind (hERG-Kanäle). Dadurch kann Amitriptylin potenziell das Risiko für Herzrhythmusstörungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Das genotoxische Potential von Amitriptylin ist in verschiedenen Studien *in vitro* und *in vivo* untersucht worden. Obwohl die Ergebnisse zum Teil widersprüchlich sind, kann insbesondere ein Potenzial für die Induktion chromosomaler Aberrationen nicht ausgeschlossen werden. Langzeitstudien zur Karzinogenität wurden bisher nicht durchgeführt.

In Reproduktionsstudien mit Mäusen, Ratten und Kaninchen, denen Amitriptylin oral in Dosen von 2–40 mg/kg/Tag (was dem bis zu 13-Fachen der beim Menschen empfohlenen Höchstdosis Amitriptylin von 150 mg/Tag oder 3 mg/kg/Tag bei einem Körpergewicht von 50 kg entspricht), wurden keine teratogenen Effekte beobachtet. Allerdings weisen Daten aus der Literatur auf ein Risiko von Fehlbildungen und eine Verzögerung der Ossifikation bei Mäusen, Hamstern, Ratten und Kaninchen beim 9–33-fachen der maximalen empfohlenen Dosis, hin. Bei Ratten lag eine mögliche Assoziation mit einer Auswirkung auf die Fertilität (in Form einer niedrigeren Trächtigkeitsrate) vor. Der Grund für diese Auswirkung auf die Fertilität ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), mikrokristalline Cellulose, Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172), Hypromellose, Macrogol 4000, Tiantandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kunststoff Weithalsdose (Polypropylen) mit Stopfen (Polyethylen) mit Schieber (Polypropylen)

Packungen mit 20, 50 bzw. 100 Filmtabletten
Klinikpackung mit 30 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Vital GmbH
51368 Leverkusen
Tel.: (0214) 30-5 13 48
Fax: (0214) 30-5 16 03
E-Mail-Adresse:
medical-information@bayer.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

45198.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. Februar 2002
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
26. August 2008

10. STAND DER INFORMATION

November 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt