

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amitriptylin Fairmed Healthcare 22,1 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 22,1 mg Amitriptylin (als 25 mg Amitriptylinhydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:  
Jede Filmtablette enthält 10 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Runde, gelbe, bikonvexe Tabletten, beidseitig ohne Prägung. Die Größe der Tablette beträgt 7,00 mm (Durchmesser) x 3,45 mm (Dicke)

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Amitriptylin ist angezeigt:

- 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 jeden zweiten Tag um 25 mg auf bis zu 150 mg täglich erhöht werden, aufgeteilt auf zwei Dosen.  
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 erhöht werden, aufgeteilt auf zwei Dosen.  
Dosen über 100 mg sind 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 Behandlung*

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*

Die Anfangsdosis sollte 10 mg - 25 mg am Abend betragen. Die Dosis kann je nach Verträglichkeit alle 3 bis 7 Tage um 10 mg - 25 mg erhöht werden.

Die empfohlene Dosis beträgt 25 mg - 75 mg täglich am Abend. Dosen über 100 mg sollten mit Vorsicht angewendet werden.

Die Dosis kann einmal täglich eingenommen oder auf zwei Dosen aufgeteilt werden. Eine Einzeldosis über 75 mg wird 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 besser 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

Amitriptylin Fairmed Healthcare ist zum Einnehmen.  
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 Glaukomattacken 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 Diabetikern 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).

#### *Serotoninsyndrom*

Die gleichzeitige Anwendung von amitriptylin mit anderen serotonergen Arzneimitteln wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (Serotonin Norepinephrine Re-Uptake Inhibitors, SNRI) oder trizyklischen Antidepressiva kann zu einem Serotoninsyndrom, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, führen (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch angezeigt ist, wird eine sorgfältige Beobachtung des Patienten empfohlen, insbesondere bei Behandlungsbeginn und Dosiserhöhungen.

Die Symptome des Serotoninsyndroms umfassen unter anderem Veränderungen des Gemütszustandes, autonome Instabilität, neuromuskuläre Auffälligkeiten und/oder gastrointestinale Symptome.

#### 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 sollte Amitriptylin nicht mit Anticholinergika kombiniert werden.

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.

#### Schwerwiegende Reaktionen der Haut

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Amitriptylin wurden schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), einschließlich einer Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) berichtet, die lebensbedrohlich oder tödlich sein können. Die meisten dieser Reaktionen traten innerhalb von 2 bis 6 Wochen auf.

Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten über die Anzeichen und Symptome informiert werden und sorgfältig auf Hautreaktionen überwacht werden.

Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, muss Amitriptylintabletter sofort abgesetzt werden. Die Behandlung mit Amitriptylintabletter darf bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden und es sollte eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden (falls erforderlich)

#### 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*

Amitriptylin Fairmed Healthcare enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### **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.

Serotonerge Arzneimittel wie selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Serotonin Norepinephrine Re-Uptake Inhibitors, SNRI) oder trizyklische Antidepressiva, da das Risiko eines Serotoninsyndroms, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).

#### **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, Betablocker 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 stark 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). Bei gleichzeitiger Verabreichung von Amitriptylin und Duloxetin, einem moderaten CYP2D6-Inhibitor, ist Vorsicht geboten.

*Weitere Cytochrom-P450-Inhibitoren:* Cimetidin, Methylphenidat 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 Muttermilch 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 Amitriptylin Fairmed Healthcare verzichtet werden soll/die Behandlung mit Amitriptylin Fairmed Healthcare 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 Fertilität 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.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

Im Zusammenhang mit Amitriptylin wurden schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut (SCARs) einschließlich einer Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

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).

| <b>MedDRA-Systemorganklassen</b>                    | <b>Häufigkeit</b> | <b>Bezeichnung</b>                                                                |
|-----------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> | Selten            | Knochenmarkdepression, Agranulozytose, Leukopenie, Eosinophilie, Thrombozytopenie |
|                                                     | Selten            | verminderter Appetit                                                              |

|                                                                   |               |                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                      | Nicht bekannt | Anorexie, Erhöhung oder Absenken des Blutzuckerspiegels                                       |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                | 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                                                                                      |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                             | Sehr häufig   | Schläfrigkeit, Tremor, Schwindel, Kopfschmerz, Benommenheit, Sprachstörung (Dysarthrie)       |
|                                                                   | Häufig        | Aufmerksamkeitsstörungen, Geschmacksstörung, Parästhesie, Ataxie                              |
|                                                                   | Gelegentlich  | Konvulsion                                                                                    |
|                                                                   | Sehr selten   | Akathisie, Polyneuropathie                                                                    |
|                                                                   | Nicht bekannt | Extrapyramidale Störungen                                                                     |
| <b>Augenerkrankungen</b>                                          | Sehr häufig   | Akkommodationsstörung                                                                         |
|                                                                   | Häufig        | Mydriasis                                                                                     |
|                                                                   | Sehr selten   | Akutes Glaukom                                                                                |
|                                                                   | Nicht bekannt | Trockenes Auge                                                                                |
| <b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>                   | Gelegentlich  | Tinnitus                                                                                      |
| <b>Herzerkrankungen</b>                                           | Sehr häufig   | Herzklopfen, Tachykardie                                                                      |
|                                                                   | Häufig        | Atrioventrikulärer Block, Schenkelblock                                                       |
|                                                                   | Gelegentlich  | Kollaps, Verschlechterung einer Herzinsuffizienz                                              |
|                                                                   | Selten        | Arrhythmie                                                                                    |
|                                                                   | Sehr selten   | Kardiomyopathien, Torsades de Pointes                                                         |
|                                                                   | Nicht bekannt | Hypersensitivitätsmyokarditis                                                                 |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                          | Sehr häufig   | Orthostatische Hypotonie                                                                      |
|                                                                   | Gelegentlich  | Hypertonie                                                                                    |
|                                                                   | Nicht bekannt | Hyperthermie                                                                                  |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> | Sehr häufig   | Verstopfte Nase                                                                               |
|                                                                   | Sehr selten   | Allergische Entzündung der Alveolen bzw. des Lungengewebes (Alveolitis, Löffler-Syndrom)      |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                    | Sehr häufig   | Mundtrockenheit, Obstipation, Übelkeit                                                        |
|                                                                   | Gelegentlich  | Diarrhoe, Erbrechen, Zungenödem                                                               |
|                                                                   | Selten        | Vergrößerung der Speicheldrüse, paralytischer Ileus                                           |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                              | Selten        | Ikterus                                                                                       |
|                                                                   | Gelegentlich  | Störung der Leber (z.B. cholestatische Lebererkrankung)                                       |
|                                                                   | Nicht bekannt | Hepatitis                                                                                     |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>         | Sehr häufig   | Hyperhidrosis                                                                                 |
|                                                                   | Gelegentlich  | Ausschlag, Urtikaria, Gesichtssödem                                                           |

|                                                                             |              |                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                             | Selten       | Alopezie,<br>Lichtempfindlichkeitsreaktion                                                                                     |
|                                                                             | Ikke kendt   | Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie<br>und systemischen Symptomen<br>(DRESS)                                                  |
| <b>Erkrankungen der Nieren und<br/>Harnwege</b>                             | Häufig       | Störungen bei der<br>Harnblasenentleerung                                                                                      |
|                                                                             | Gelegentlich | Harnretention                                                                                                                  |
| <b>Erkrankungen der<br/>Geschlechtsorgane und der<br/>Brustdrüse</b>        | Häufig       | Erektionsstörung                                                                                                               |
|                                                                             | Gelegentlich | Galaktorrhoe                                                                                                                   |
|                                                                             | Selten       | Gynäkomastie                                                                                                                   |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und<br/>Beschwerden am<br/>Verabreichungsort</b> | Häufig       | Müdigkeit, Durstgefühl                                                                                                         |
|                                                                             | Selten       | Fieber                                                                                                                         |
| <b>Untersuchungen</b>                                                       | Sehr häufig  | Gewicht erhöht                                                                                                                 |
|                                                                             | Häufig       | Elektrokardiogramm abnorm,<br>Elektrokardiogramm QT verlängert,<br>Elektrokardiogramm QRS-Komplex<br>verlängert, Hyponatriämie |
|                                                                             | Gelegentlich | Intraokulärer Druck erhöht                                                                                                     |
|                                                                             | Selten       | Gewichtsabnahme<br>Leberfunktionstest anomal, alkalische<br>Phosphatase im Blut erhöht,<br>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).

Epidemiologische Studien – hauptsächlich durchgeführt bei Patienten ab 50 Jahren – 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: [www.bfarm.de](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. Arzneimittelüberwachung nach der

Markteinführung und Literatur berichteten über Fälle von Demaskierung des Brugada-Syndroms und Brugada-EKG-Mustern (BEP) bei Überdosierung von Amitriptylin.

**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. Eine Überdosierung mit Amitriptylin bei Kindern kann schwerwiegende Folgen haben. Kinder sind besonders anfällig für Koma, Kardiotoxizität, Atemdepression, Krampfanfälle und Hyponatriämie, Lethargie, Sinustachykardie, Schläfrigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Hyperglykämie.

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 Benzodiazepinintoxikation 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
  - a. Verbreiterte QRS-Intervalle, Herzinsuffizienz und ventrikuläre Arrhythmien
  - b. Kreislaufversagen
  - c. Hypotension
  - d. Hyperthermie
  - e. Krämpfe
  - f. 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-Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer

*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 analgetische Effekt setzt im Normalfall nach 2-4 Wochen ein, der sedative Effekt ist nicht verzögert.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Orale Anwendung der Tabletten resultiert in einer maximalen Serumkonzentration nach ungefähr 4 Stunden ( $t_{\max} = 3,89 \pm 1,87$  Stunden; Bereich 1,93-7,98 Stunden). Nach oraler Anwendung von 50 mg beträgt der mittlere  $C_{\max}$ -Wert =  $30,95 \pm 9,61$  ng/ml; Bereich 10,85-45,70 ng/ml ( $111,57 \pm 34,64$  nmol/l; Bereich 39,06-164,52 nmol/l). Die mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit beträgt 53% ( $F_{\text{abs}} = 0,527 \pm 0,23$ ; Bereich 0,219-0,756).

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

### *Verteilung*

Das geschätzte scheinbare Verteilungsvolumen ( $(V_d)_\beta$ ) nach intravenöser Gabe beträgt  $1221 \pm 280$  l; Bereich 769–1702 l ( $16 \pm 3$  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 Milchkonzentration/Plasmakonzentration beträgt bei Frauen ungefähr 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 ( $24,65 \pm 6,31$  Stunden; Bereich 16,49–40,36 Stunden). Die mittlere systemische Clearance (Cl<sub>s</sub>) beträgt  $39,24 \pm 10,18$  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<sub>0</sub>) 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 empfohlen 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**

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose

Maisstärke

Croscarmellose-Natrium

Hochdisperses Siliciumdioxid

Talkum

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol)

Titandioxid (E 171)

Macrogol

Talkum

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)

Hypromellose

Macrogol 6000

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Durchsichtige Blisterpackungen aus PVC/PVDC//Al

Packungen mit 20, 24, 50, 60 und 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Fairmed Healthcare GmbH  
Dorotheenstraße 48  
22301 Hamburg  
Deutschland  
pv@fair-med.com

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

2204479.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

18.03.2021

**10. STAND DER INFORMATION**

December 2024

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig