

Amitriptylin beta 10
Amitriptylin beta 25

Filmtabletten
Filmtabletten

beta pharm

1. Bezeichnung der Arzneimittel
Amitriptylin beta 10, Filmtabletten
Amitriptylin beta 25, Filmtabletten

Amitriptylin 10 mg/25 mg

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 10 mg/25 mg Amitriptylin (als Amitriptylinhydrochlorid).

Sonstige Bestandteile: Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Filmtabletten

Amitriptylin beta 10:

Runde, hellblaue, beidseitig gewölbte Filmtablette

Amitriptylin beta 25:

Runde, rosafarbene bis rotbraune, beidseitig gewölbte Filmtablette

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Depressive Erkrankungen
- Langfristige Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Amitriptylin beta 10 ist insbesondere zur niedrigdosierten Therapie vorgesehen.

Dosierung

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

Es gilt hier, dass zwar bei einem Ansprechen des Patienten die Dosis so klein wie möglich gehalten werden sollte, dass auf der anderen Seite aber bei einem Nichtansprechen der zur Verfügung stehende Dosierungsbereich ausgenutzt werden sollte.

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

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

Zur ambulanten Behandlung depressiver Erkrankungen wird eine Anfangsdosis von 50–75 mg Amitriptylin pro 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.

Die Behandlung chronischer Schmerzen sollte mit einer abendlichen Dosierung von 25 mg begonnen werden, die schrittweise auf eine abendliche Gabe von 75 und 100 mg (in Einzelfällen bis 150 mg) Amitriptylin gesteigert werden kann.

Art der Anwendung

Die Einnahme der Filmtabletten erfolgt zu oder unabhängig von den Mahlzeiten und zerkaut mit ausreichend Flüssigkeit.

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

Dauer der Anwendung

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

Nach Rückbildung der depressiven Symptomatik sollte die Behandlung noch wenigstens 6 Monate weiter geführt werden. Über eine Reduktion der Erhaltungsdosis hat der behandelnde Arzt im Einzelfall zu entscheiden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- akute Alkohol-, Schlafmittel-, Schmerzmittel- und Psychopharmakavergiftungen
- Hamretention
- Delirien
- unbehandeltes Engwinkelglaukom
- Prostatahyperplasie mit Restharnbildung
- Pylorusstenose
- paralytischer Ileus

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

Amitriptylin darf nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden bei:

- Prostatahyperplasie mit Restharnbildung
- schweren Leber- oder Nierenschäden
- erhöhter Krampfbereitschaft
- Störungen der Blutbildung
- 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 Abschnitt 4.5)

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

Dem jeweiligen Risiko entsprechend (Auftrittswahrscheinlichkeit der Nebenwirkung und Risikolage des Patienten) sind in regelmäßigen Abständen Kontrollen von Blutdruck, EKG, Blutbild, Leberfunktion und ggf. EEG vorzunehmen. Eine bestehende Hypokaliämie ist vor Behandlungsbeginn auszugleichen.

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

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

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen kann.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens suizidalen Verhaltens oder von Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Amitriptylin beta sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. In Studien zur Behandlung von Depressionen in dieser Altersgruppe zeigten trizyklische Antidepressiva keinen therapeutischen Nutzen. Studien mit anderen Antidepressiva (SSRI, SNRI) haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von suizidalem Verhalten, Selbstschädigung und feindseligem Verhalten im Zusammenhang mit der Anwendung dieser Wirkstoffe gezeigt. Diese Risiken können für Amitriptylin nicht ausgeschlossen werden. Außerdem ist Amitriptylin in allen Altersgruppen mit einem Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen verbunden. Darüber hinaus liegen keine Daten zur Sicherheit bei Langzeitanwendung bei Kindern und Jugendlichen bezüglich Wachstum, Reifung sowie zur kognitiven Entwicklung und Verhaltensentwicklung vor. (Siehe auch Abschnitt 4.8).

Ältere oder geschwächte Patienten

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

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Amitriptylin beta nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wirkung von Alkohol und die Wirkung anderer zentraldämpfend wirkender Arzneimittel kann bei gleichzeitiger Einnahme von 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 vasokonstringierenden Zusätzen bei Lokalanästhetika.

MAO-Hemmer vom irreversiblen Hemmtyp sollen in jedem Fall mindestens 14 Tage, MAO-Hemmer vom reversiblen Hemmtyp mindestens 1 Tag, vor Beginn der Behandlung mit 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 ggf. 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.

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

Amitriptylin kann die Wirkung von Cumarin-Derivaten (z. B. Phenprocoumon) beeinflussen. Bei gleichzeitiger Einnahme von Amitriptylin 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 Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

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

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

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.

Amitriptylin beta 10
Amitriptylin beta 25

Filmtabletten
Filmtabletten

beta pharm

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 gefährvolle Tätigkeiten ganz unterbleiben, zumindest jedoch während der ersten Tage der Behandlung unterlassen werden. Die Entscheidung ist in jedem Einzelfall durch den behandelnden Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung zu treffen.

4.8 Nebenwirkungen

- Sehr häufig:* (≥ 1/10)
- Häufig:* (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich:* (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten:* (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten:* (< 1/10.000)
- Nicht bekannt:* Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Untersuchungen

Häufig: Hyponatriämie

Herzkrankungen

Sehr häufig: Herzrhythmusstörungen (z. B. Tachykardie)*
Gelegentlich: Verstärkung einer Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz), Erregungsleitungsstörungen
Sehr selten: Kardiomyopathien, Torsade de pointes (in diesen Fällen ist die Behandlung mit Amitriptylin abzubrechen).

Amitriptylin kann das QT-Intervall im EKG verlängern.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Blutbildveränderungen (insbesondere Leukopenien)
Sehr selten: Agranulozytose

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Müdigkeit*, Benommenheit*, Schwindel*, Sprachstörungen*, Tremor*
Sehr selten: zerebrale Krampfanfälle, Polyneuropathien
Nicht bekannt: Kopfschmerzen, Konzentrationsmangel, Ataxie und Anorexie

Augenerkrankungen

Sehr häufig: Akkommodationsstörungen
Sehr selten: Glaukomanfälle
Nicht bekannt: Mydriasis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt: Tinnitus

Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und des Mediastinums

Sehr häufig: verstopfte Nase*
Sehr selten: allergische Entzündungen der Lungenbläschen bzw. des Lungengewebes (Alveolitis, Löffler-Syndrom)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Mundtrockenheit*, Obstipation*
Gelegentlich: paralytischem Ileus
Nicht bekannt: Diarrhö, Störungen des Geschmacksvermögens

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Miktionsstörungen
Gelegentlich: Harnsperre

Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes

Sehr häufig: Schwitzen*
Häufig: Hautausschläge
Nicht bekannt: Photosensibilisierung, Hyperthermie, Alopezie

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt: 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.

Gefäßkrankungen

Sehr häufig: Hypotonie*, orthostatische Dysregulation*
Gelegentlich: Kollapszustände
Nicht bekannt: Ödeme (Gesicht, Zunge), Hypertension

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Gewichtszunahme*
Häufig: Durstgefühl

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Allergische Reaktionen der Haut, wie z. B. allergische Vaskulitis, ein Fall von Hypersensitivitätsmyokarditis

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig: passageres Ansteigen der Leberenzymaktivität*
Gelegentlich: Leberfunktionsstörungen (z. B. cholestatische Hepatose)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Libidoverlust, Impotenz
Gelegentlich: Galaktorrhö
Nicht bekannt: Gynäkomastie

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Aggression*
Häufig: innere Unruhe, bei älteren Patienten erhöhtes Risiko für das Auftreten von deliranten Syndromen.
Sehr selten: motorische Störungen (Akatheisie, Dyskinesien)
Nicht bekannt: Verwirrtheit, Manie, Halluzination, Angst, Paranoia.
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).

Bei Patienten mit einem hirnganischen Psychosyndrom ist die mögliche Erzeugung eines pharmakogenen Delirs zu bedenken.

4.9 Überdosierung

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

Symptome

Überdosierungen mit Amitriptylin sind in erster Linie – abhängig von der aufgenommenen Menge – gekennzeichnet durch die unterschiedlichen Stadien einer ZNS-Beeinträchtigung (Verwirrung, Erregungszustände bis zu Krampfanfällen, Bewusstseinsbeeinträchtigung 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 trizyklische Antidepressiva unterliegen, sind diese Patienten über einen Zeitraum von 4–6 Tagen gefährdet.

Maßnahmen

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

* Diese Nebenwirkungen können insbesondere zu Beginn der Behandlung auftreten.

Amitriptylin beta 10
Amitriptylin beta 25

Filmtabletten
Filmtabletten

beta pharm

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 Phosostigminsalicylat 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: Antidepressivum/nichtselektiver Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmer
ATC-Code: N06AA09

Amitriptylin ist eine psychotrope Substanz aus der Klasse der trizyklischen Antidepressiva mit ausgeprägter sedierender Wirkungskomponente.

Darüber hinaus zeigt Amitriptylin eine antinozizeptive Wirkung. Akut gegeben, zeigt Amitriptylin eine starke Hemmwirkung auf die neuronale Aufnahme von Noradrenalin und Serotonin und antagonistische Eigenschaften an den M-Cholinrezeptoren (M₁ und M₂), Histaminrezeptoren (H₁ stärker als H₂), an α -Adrenozeptoren (α -₁ stärker als α -₂) und Serotoninrezeptoren (5-HT₂ stärker als 5-HT₁).

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 i. v.-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 nieren-gesunden 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.

Das genotoxische Potential von Amitriptylinhydrochlorid wurde in verschiedenen *In-vitro*- und *In-vivo*-Testsystemen untersucht. Obwohl die Ergebnisse zum Teil widersprüchlich sind, kann ein genotoxisches Potential, insbesondere im Hinblick auf mögliche Schädigungen von Chromosomen, nicht ausgeschlossen werden.

Langzeituntersuchungen auf ein tumorerzeugendes Potential wurden nicht durchgeführt.

In Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität wurden nach sehr hohen Dosen bei verschiedenen Tierespezies 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, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol 4000, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Titandioxid (E 171)

Amitriptylin beta 10 zusätzlich:
Aluminiumhydroxid, Indigocarmin (E 132)

Amitriptylin beta 25 zusätzlich:
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen
20, 50 und 100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95, 86156 Augsburg
Telefon 0821 748810
Telefax 0821 74881420

Unsere Servicenummern für Sie:

Telefon 0800 7488100
Telefax 0800 7488120

8. Zulassungsnummern

32426.00.00 / 32426.01.00

Amitriptylin beta 10
Amitriptylin beta 25

Filmtabletten
Filmtabletten

beta pharm

9. Datum der Verlängerung der Zulassung
15.06.2004

10. Stand der Information
August 2012

11. Verkaufsabgrenzung
Verschreibungspflichtig