

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Equilibrin® 30 mg
Equilibrin® 60 mg
Equilibrin® 90 mg Tabs
Equilibrin® 120 mg Tabs

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Equilibrin 30 mg

1 Tablette enthält 30 mg Amitriptylinoxid·2 H₂O.

Equilibrin 60 mg

1 Tablette enthält 60 mg Amitriptylinoxid·2 H₂O.

Equilibrin 90 mg Tabs

1 Tablette enthält 90 mg Amitriptylinoxid·2 H₂O.

Equilibrin 120 mg Tabs

1 Tablette enthält 120 mg Amitriptylinoxid·2 H₂O.

Sonstige Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Equilibrin 30 mg

Runde weiße Tabletten mit einer Bruchrille und eingepprägter „30“ auf einer Tablettenseite.

Equilibrin 60 mg

Weißer, oblonge, bikonvexe Tabletten mit einseitiger Bruchrille.

Equilibrin 90 mg Tabs

Weißer, oblonge, bikonvexe Tabletten mit jeweils zwei Bruchrillen auf beiden Seiten.

Equilibrin 120 mg Tabs

Weißer, oblonge, bikonvexe Tabletten mit jeweils drei Bruchrillen auf beiden Seiten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung depressiver Erkrankungen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis und die Dauer der Anwendung sind von der Schwere des depressiven Syndroms und der individuellen Ansprechbarkeit des Patienten auf das Präparat abhängig. Es gilt hier, dass zwar bei einem Ansprechen des Patienten auf die Behandlung 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.

Fachinformation

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

Bei älteren Patienten sollte abhängig von der individuellen Disposition eine niedrigere Dosierung gewählt werden.

Bei Niereninsuffizienz ist eine sorgfältige individuelle Dosisanpassung erforderlich: niedrige Initialdosis, reduzierte chronische Dosierung.

Auch bei geschwächten Patienten und Patienten mit zerebralen oder kardialen Schädigungen sowie bei Kreislauf- und Atmungsschwäche oder bei eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisreduktion von Equilibrin angezeigt (siehe auch Abschnitt 4.4).

Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Equilibrin 30 mg/60 mg:

Zur Behandlung depressiver Erkrankungen wird eine Anfangsdosis von 60 mg Amitriptylinoxid 2 H₂O pro Tag empfohlen. Die Dosis sollte dann täglich bis zum Wirkungseintritt gesteigert werden. Die Tagesdosis beträgt im Allgemeinen 90 bis 120 mg Amitriptylinoxid 2 H₂O und kann in Ausnahmefällen auf maximal 150 mg Amitriptylinoxid 2 H₂O erhöht werden.

Equilibrin 90 mg/120 mg Tabs:

Zur ambulanten Behandlung depressiver Erkrankungen wird eine Anfangsdosis von 60 mg Amitriptylinoxid 2 H₂O pro Tag empfohlen. Die Dosis sollte dann täglich bis zum Wirkungseintritt gesteigert werden. Die Tagesdosis beträgt im Allgemeinen 90 bis 150 mg Amitriptylinoxid 2 H₂O und kann unter stationären Bedingungen auf maximal 300 mg Amitriptylinoxid 2 H₂O erhöht werden.

Es empfiehlt sich, die Tagesdosis so aufzuteilen, dass die höhere Teildosis abends eingenommen wird. Die Einnahme der gesamten Tagesdosis abends vor dem Schlafengehen kann verordnet werden.

Art der Anwendung

Die Einnahme der Tabletten erfolgt vor oder nach den Mahlzeiten oder abends vor dem Schlafengehen unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit.

Equilibrin 90 mg Tabs/120 mg Tabs

Die Tabletten sind an den Bruchkerben leicht teilbar und können dadurch individuell dosiert werden.

Dauer der Anwendung

Klinischen Erfahrungen entsprechend ist eine Behandlung mit Amitriptylinoxid über einen Zeitraum von etwa 4–6 Wochen notwendig, um eine wirksame Therapie mit anhaltender Normalisierung der Stimmungslage zu erzielen.

Zur Verhinderung eines Rückfalls in die depressive Phase wird eine mehrmonatige Erhaltungstherapie mit Amitriptylinoxid – 4 bis 9 Monate – nach der ersten depressiven Phase mit der Dosis empfohlen, die in der Akutphase zur Remission bzw. Teilremission geführt hat. Bei Patienten mit mehreren depressiven Phasen in der Anamnese ist unter Umständen eine mehrjährige Weiterführung der Therapie mit der Dosis, die in der jetzigen Phase zur Remission bzw. Teilremission geführt hat, notwendig.

Fachinformation

4.3 Gegenanzeigen

Equilibrin darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber Amitriptylinoxid oder einem der sonstigen Bestandteile,
- akuter Alkohol-, Hypnotika-, Analgetika- und Psychopharmakaintoxikation,
- akutem Harnverhalt,
- akuten Delirien,
- unbehandeltem Engwinkelglaukom,
- Prostatahyperplasie mit Restharnbildung,
- Pylorusstenose,
- paralytischem Ileus.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

- Prostatahyperplasie ohne Restharnbildung,
- schweren Leber- oder Nierenschäden,
- erhöhter Krampfbereitschaft,
- Störungen der Blutbildung,
- Hypokaliämie,
- Bradykardie,
- angeborenem langem 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).

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung:

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (suizidbezogene 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 Metaanalyse von placebokontrollierten 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

Fachinformation

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.

Aufgrund der Toxizität der trizyklischen Antidepressiva steht dem Patienten im Bedarf für mehrere Wochen eine potenziell letale Dosis zur Verfügung. Dies sollte besonders bei der Verordnung an suizidgefährdete depressive Patienten bedacht werden. In diesen Fällen sollte nur die kleinstmögliche Menge eines trizyklischen Antidepressivums rezeptiert werden.

Absetzen der Behandlung

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

Beim 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.

Krampfanfälle

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

Erregungsleitungsstörungen

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Erregungsleitungsstörungen; bei vorbestehendem AV-Block I. Grades oder anderen Erregungsleitungsstörungen, vor allem Linksschenkelblock, sollten Patienten nur unter engmaschigen EKG-Kontrollen mit Equilibrin behandelt werden. Bei vorbestehenden höhergradigen AV-Blockierungen oder supraventrikulären oder ventrikulären Erregungsleitungsstörungen sollte eine Behandlung mit Equilibrin möglichst nicht durchgeführt werden.

Hyperglykämie/Diabetes mellitus

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass bei depressiven Patienten, die trizyklische Antidepressiva einnehmen, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Diabetes mellitus besteht. Daher sollten bei Patienten mit Diabetes mellitus oder mit Risikofaktoren für Diabetes, die auf Amitriptylin eingestellt werden, angemessene Blutzuckerkontrollen durchgeführt werden.

Serotonin-Syndrom

Ein Serotonin-Syndrom, ein potentiell lebensbedrohlicher Zustand, kann auftreten, wenn trizyklische Antidepressiva gleichzeitig mit anderen serotonergen Wirkstoffen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Folgende Symptome können auftreten:

- neuromuskuläre Erregung (Klonus, Hyperreflexie, Myoklonus, Rigidität)
- autonome Instabilität (Hyperthermie, Tachykardie, labiler Blutdruck, Diaphoresis, Tremor, Flush, erweiterte Pupillen, Diarrhoe)
- Änderungen des mentalen Status (Angst, Agitiertheit, Verwirrtheit, Koma).

Eine sorgfältige klinische Überwachung ist erforderlich, wenn serotonerge Wirkstoffe mit Amitriptylin kombiniert werden. Die Behandlung mit Amitriptylin sollte beendet werden, wenn ein Serotonin-Syndrom auftritt.

Fachinformation

Kontrolluntersuchungen

Vor der Behandlung ist das Blutbild (einschließlich des Differenzialblutbildes und der Thrombozytenzahl) zu kontrollieren. Bei pathologischen Blutwerten darf eine Behandlung mit Equilibrin nur unter engmaschigen Kontrollen des Blutbildes durchgeführt werden. Eine bestehende Hypokaliämie ist vor Behandlungsbeginn auszugleichen.

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.

Hinweis:

Während die sedierende Wirkung von Amitriptylinoxid meist in den ersten Tagen einsetzt, ist die stimmungsaufhellende Wirkung in der Regel erst nach 1 bis 3 Wochen zu erwarten.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren:

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

Ältere oder geschwächte Patienten

Bei älteren oder geschwächten Patienten sowie Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Atmungsschwäche (chronisch obstruktive Ateminsuffizienz) sowie eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist Vorsicht geboten (Dosierungsanleitung beachten!) (siehe auch Abschnitt 4.2).

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 Equilibrin verstärkt 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 Equilibrin erheblich verstärkt werden, z. B. bei vasokonstringierenden Zusätzen bei Lokalanästhetika.

MAO-Hemmer vom irreversiblen Hemmtyp sollen in jedem Fall mindestens 14 Tage vor Beginn der Behandlung mit Equilibrin abgesetzt werden. Andernfalls muss mit schweren Nebenwirkungen wie Erregung, Delir, Koma, Hyperpyrexie, Krampfanfällen und starken Blutdruckschwankungen gerechnet werden.

Fachinformation

Bei therapieresistenten Depressionen und unter Beachtung aller notwendigen Vorsichtsmaßnahmen und unter langsamer Dosissteigerung ist eine zusätzliche Gabe von reversiblen MAO-Hemmern bei vorbestehender Behandlung mit Equilibrin im Einzelfall möglich.

Bei gleichzeitiger oder vorausgegangener Anwendung von Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern wie Paroxetin, Fluoxetin oder Fluvoxamin kann es durch Substratkonkurrenz zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Amitriptylinoxid bzw. der Metaboliten Amitriptylin und Nortriptylin kommen. Es ist daher gegebenenfalls eine Dosisreduktion des trizyklischen Antidepressivums bzw. der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer erforderlich.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die Wirkstoffe aus Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, kann die Konzentration von Amitriptylin im Blut verringert und dadurch die Wirksamkeit von Amitriptylin abgeschwächt werden.

Die gleichzeitige Anwendung mit anderen serotonergen Wirkstoffen (wie SSRIs, SNRIs, MAO-Hemmern, Lithium, Triptanen, Tramadol, Linezolid, L-Tryptophan, Präparaten mit Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) kann zum Auftreten eines Serotonin-Syndroms führen (siehe Abschnitt 4.4).

Es kann zu einer Wirkungsabschwächung von Antihypertensiva vom Typ des Guanethidin bzw. Clonidin kommen. Bei mit Clonidin behandelten Patienten besteht die Gefahr einer Rebound-Hypertension.

Bei einer Kombinationstherapie mit Neuroleptika oder der gleichzeitigen Behandlung mit Cimetidin oder Fluconazol kann es zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Amitriptylinoxid bzw. der Metaboliten Amitriptylin und Nortriptylin kommen, die zu toxischen ZNS- und Herz-Kreislauf-Reaktionen führen kann (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

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 Amitriptylinoxid hemmen können (z. B. MAO-Hemmer, Imidazol-Antimykotika), ist zu vermeiden.

Amitriptylinoxid kann die Wirkung von Cumarin-Derivaten (z. B. Phenprocoumon) beeinflussen. Bei gleichzeitiger Einnahme von Amitriptylinoxid und Cumarinen ist eine fortlaufende Kontrolle der Blutgerinnungswerte erforderlich.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Zur Anwendung von Amitriptylinoxid in der Schwangerschaft liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Amitriptylinoxid 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.

Amitriptylinoxid geht in die Muttermilch über. Daher sollte es nicht während der Stillzeit eingenommen werden. Bei zwingender Indikation sollte abgestillt werden.

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

Fachinformation

Equilibrin beeinträchtigt – wenn auch individuell unterschiedlich – die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Endokrine Erkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Syndrom der inadäquaten = erhöhten ADH-Sekretion (SIADH) mit z. B. Hyponatriämie und Urinhyperosmolarität, Muskelkrämpfen und Mydriasis kommen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hyponatriämie, Durstgefühl.

Häufigkeit nicht bekannt: Hyperglykämie.

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass bei depressiven Patienten, die trizyklische Antidepressiva einnehmen, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Diabetes mellitus besteht (siehe Abschnitt 4.4).

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Besonders zu Beginn der Behandlung Aggression.

Häufig: Innerer Unruhe. Bei älteren Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von deliranten Syndromen.

Häufigkeit nicht bekannt: Fälle von suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten während der Therapie mit Amitriptylinoxid oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Besonders zu Beginn der Behandlung Benommenheit, Schwindel, Tremor und Sprachstörungen.

Fachinformation

Augenerkrankungen

Sehr häufig: Besonders zu Beginn der Behandlung Akkomodationsstörungen.

Herzerkrankungen

Sehr häufig: Besonders zu Beginn der Behandlung, Herzrhythmusstörungen (wie Tachykardie).

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Besonders zu Beginn der Behandlung Hypotonie sowie orthostatische Dysregulation.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr häufig: Besonders zu Beginn der Behandlung verstopfte Nase.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Besonders zu Beginn der Behandlung Mundtrockenheit, Obstipation, Übelkeit sowie Erbrechen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Allergische Hautreaktionen, Pruritus.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Miktionsstörungen.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Libidoverlust, Impotenz.

Allgemeine Erkrankungen

Sehr häufig: Besonders zu Beginn der Behandlung Müdigkeit, Gewichtszunahme sowie Schwitzen.

Folgende Nebenwirkungen wurden bei der Behandlung mit Amitriptylin beobachtet. Da Amitriptylin der Hauptmetabolit von Amitriptylinoxid ist, sind die folgenden Nebenwirkungen auch bei der Anwendung von Equilibrin nicht auszuschließen:

Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems

Gelegentlich: Blutbildveränderungen (insbesondere Leukopenien).
Sehr selten: Agranulozytose.

Psychiatrische Erkrankungen

Fachinformation

Sehr selten: Zerebrale Krampfanfälle.

Häufigkeit nicht bekannt: Bei Patienten mit einem hirnorganischen Psychosyndrom ist die mögliche Erzeugung eines pharmakogenen Delirs zu bedenken.

Erkrankungen des Nervensystems

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

Augenerkrankungen

Sehr selten: Glaukomanfälle,

Herzerkrankungen

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

Sehr selten: Kardiomyopathien, Torsades de pointes.

Häufigkeit nicht bekannt: Verlängerung des QT-Intervalls im EKG.

In einem Fall wurde eine Hypersensitivitätsmyokarditis beobachtet.

Beim Auftreten von Verlängerungen des QT-Intervalls im EKG und Torsades de pointes ist die Behandlung abubrechen.

Gefäßkrankungen

Gelegentlich: Kollapszustände.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Paralytischer Ileus.

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

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Allergische Reaktionen der Haut, wie z. B. allergische Vaskulitis.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Fachinformation

In epidemiologischen Studien, die hauptsächlich mit Patienten durchgeführt wurden, die 50 Jahre oder älter waren, wurde bei denen, die mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) oder trizyklischen Antidepressiva (TCA) behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Knochenbrüchen beobachtet. Der Mechanismus, der zu diesem Risiko führt, ist nicht bekannt.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Harnsperre.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Galaktorrhö.

Hinweis:

Bei gleichzeitiger Verabreichung anderer Psychopharmaka kann es bereits bei niedrigeren Dosierungen als den empfohlenen zum Auftreten von Nebenwirkungen kommen oder bestehende Nebenwirkungen können verstärkt werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Symptome einer Überdosierung

Überdosierungen mit Amitriptylinoxid sind in erster Linie – abhängig von der aufgenommenen Menge – gekennzeichnet durch die unterschiedlichen Stadien einer ZNS-Beeinträchtigung (Verwirrung, Erregungszustände bis zu Krampfanfällen, Bewusstseinsstrübung bis zum Koma, Atemdepression bis Atemstillstand) sowie Herz-Kreislauf-Symptome (Hypotonie, Tachykardie, EKG-Veränderungen wie PQ-, QT-Intervall-Verlängerung, Torsades de pointes, AV-Block II. oder III. Grades). Außerdem können anticholinerge Symptome (trockene Schleimhäute, Sehstörungen, Obstipation, Oligurie, Anurie) und eine metabolische Azidose auftreten.

Maßnahmen bei Überdosierung

So rasch wie möglich ist eine intensivmedizinische Behandlung einzuleiten. Innerhalb der ersten Stunden nach Einnahme kann eine Magenspülung aussichtsreich sein, gefolgt von der

Fachinformation

wiederholten Gabe von Aktivkohle. Die weitere Therapie erfolgt symptomatisch. Zum Einsatz kommen Volumensubstitution, Antikonvulsiva und u. U. auch Antiarrhythmika. Eine Alkalisierung des Plasmas mit Natriumhydrogencarbonat bzw. -lactat hat sich auch in der Behandlung der kardialen Komplikationen gut bewährt.

Bei schweren Vergiftungen (Bewusstlosigkeit, Herzrhythmusstörungen) bzw. Auftreten eines anticholinergen Syndroms steht zur Anwendung unter intensivmedizinischen Bedingungen (EKG-Kontrolle!) als Antidot Physostigminsalicylat zur Verfügung.

Hämodialyse und Hämo-perfusion sind nur innerhalb weniger Stunden nach Einnahme indiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Amitriptylinoxid weist ein dem Amitriptylin vergleichbares Wirkungsspektrum auf.

Es ist eine psychotrope Substanz aus der Klasse der trizyklischen Antidepressiva mit geringeren sedierenden Eigenschaften als Amitriptylin (ATC-Code: N06AA09). Amitriptylinoxid wird zu Amitriptylin und Nortriptylin metabolisiert. Es entfaltet über seinen Hauptmetaboliten Amitriptylin seine Wirksamkeit durch eine Wiederaufnahmehemmung von Serotonin und Noradrenalin und antagonistische Eigenschaften an den m-Cholinorezeptoren (M_1 und M_2), Histaminrezeptoren (H_1 stärker als H_2), α -Adrenozeptoren (α_1 stärker als α_2) und Serotoninrezeptoren (5-HT₂ stärker als 5-HT₁). Darüber hinaus zeigt Amitriptylinoxid eine antinozizeptive Wirkung.

Amitriptylinoxid ist in verhaltenspharmakologischen und biochemisch-pharmakologischen Experimenten, die derzeit als Modelle bei der Suche nach antidepressiv wirksamen Substanzen benutzt werden, wirksam.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach einmaliger oraler Gabe wird Amitriptylinoxid rasch und nahezu vollständig resorbiert. Es unterliegt einer intensiven Metabolisierung in der Leber, wird jedoch auch in anderen Geweben und im Vollblut zu Amitriptylin und Nortriptylin umgebaut. Die absolute Bioverfügbarkeit von Equilibrin beträgt ca. 80 %, wobei maximale Plasmakonzentrationen nach ca. 1–2 Stunden erreicht werden. Die Plasmaproteinbindung liegt bei ca. 80 %, die Plasmahalbwertszeit nach Einmalgabe bei 2 Stunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Amitriptylinoxid beträgt nach Gabe von 50 mg i.v. 1,6 l/kg.

Bei Untersuchungen an Ratten nach Gabe von Amitriptylinoxid wurden im Plasma höhere Konzentrationen der Substanz als für den Metaboliten Amitriptylin festgestellt, während im Hirngewebe der Tiere Amitriptylin in höherer Konzentration auftritt als Amitriptylinoxid. Bei Langzeitgabe ist nach 24 Stunden noch 65 % der Amitriptylin-Ausgangskonzentration im Gehirn nachzuweisen. Die Ursache dafür liegt in einer Erhöhung der Eliminationshalbwertszeiten für Amitriptylinoxid auf 18 und Amitriptylin auf 32 Stunden. Entsprechende Untersuchungen liegen beim Menschen nicht vor.

Etwa 35 % einer verabreichten Dosis werden in unveränderter Form über die Nieren ausgeschieden. Im Plasma findet man neben Amitriptylinoxid noch die aktiven Metaboliten Amitriptylin und Nortriptylin. Im Urin lassen sich außerdem die E- und Z-Isomeren von 10-Hydroxyamitriptylinoxid, 10-Hydroxyamitriptylin und 10-Hydroxynortriptylin nachweisen. Insgesamt werden 90 % einer Dosis über die Nieren eliminiert. Das unveränderte Amitriptylinoxid wird schneller ausgeschieden als seine polaren Metaboliten.

Fachinformation

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind Eliminationshalbwertszeit und AUC signifikant höher als bei gesunden Probanden.

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1991 publizierte Bioverfügbarkeitsstudie an 12 Probanden nach einmaliger oraler Gabe bzw. i.v. Infusion von 60 mg Amitriptylinoxid ergab folgende Daten für Amitriptylinoxid und seinen Metaboliten Amitriptylin:

Pharmakokinetische Kenndaten von Amitriptylin nach Gabe der Lösung zur i.v. Infusion und der Tablettenformulierung (Mittelwert \pm Standardabweichung)

	Amitriptylinoxid-Lösung		Amitriptylinoxid-Tabletten	
AUC (0-T _{last}) (h • ng/ml)	80,1	\pm 32,6	79,1	\pm 31,6
AUC (0-24) (h • ng/ml)	87,7	\pm 29,5	86,6	\pm 28,6
C _{max} (ng/ml)	8,7	\pm 2,2	8,2	\pm 2,1
T _{max} (h)	4,0	\pm 0,8	3,8	\pm 1,4
λ_z (l/h)	0,09	\pm 0,04	0,07	\pm 0,03
t _{1/2} (h)	10,0	\pm 6,7	11,2	\pm 5,7

Pharmakokinetische Kenndaten von Amitriptylinoxid nach Gabe der Lösung zur i.v. Infusion und der Tablettenformulierung (Mittelwert \pm Standardabweichung)

	Amitriptylinoxid-Lösung		Amitriptylinoxid-Tabletten	
AUC (0-T _{last}) (h • ng/ml)	2.193	\pm 710	1.680	\pm 504
AUC (0- ∞) (h • ng/ml)	2.231	\pm 707	1.714	\pm 500
C _{max} (ng/ml)	721	\pm 214	686	\pm 245
T _{max} (h)	1,96	\pm 0,15	0,82	\pm 0,50
λ_z (l/h)	0,444	\pm 0,040	0,433	\pm 0,045
t _{1/2} (h)	1,57	\pm 0,15	1,62	\pm 0,17
CL (l/h)	29,1	\pm 8,0	--	
V (l)	65,5	\pm 16,5	--	

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In vitro blockiert der aktive Metabolit 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 Potenzial, bestimmte Formen von Herzrhythmusstörungen (Torsades de pointes) auszulösen. Für Amitriptylinoxid liegen bisher keine entsprechenden Untersuchungen vor.

Eine eingeschränkte Mutagenitätsprüfung mit Amitriptylinoxid ergab keine Hinweise auf ein für die Anwendung relevantes mutagenes Potenzial.

Langzeituntersuchungen auf ein tumor erzeugendes Potenzial wurden nicht durchgeführt.

Teratogene Effekte wurden weder beim Kaninchen noch bei der Ratte festgestellt. Die männliche und weibliche Fertilität wurden ebenso wie die Zuchtleistungen (Nachkommenanzahl und Gewicht) bei der Ratte durch Amitriptylinoxid in Dosierungen bis zum etwa 50-Fachen der therapeutischen Dosis nicht beeinflusst. Von anderen Antidepressiva liegen Hinweise auf Verhaltensstörungen der pränatal exponierten Nachkommen im Tierexperiment vor. Für

Fachinformation

Amitriptylinoxid sind keine entsprechenden Angaben bekannt. Beim Menschen liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Cellulosepulver; Tricalciumphosphat (Ph. Eur.); Citronensäure-Monohydrat; Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz; Stearinsäure (Ph. Eur.); hochdisperses Siliciumdioxid; Titandioxid (E 171); Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Equibrin 90 mg Tabs/120 mg Tabs :
3 Jahre.

Equibrin 30 mg/60 mg:
2 Jahre.

Sollten sich Verfärbungen auf den Tabletten zeigen, sollte das Präparat auch vor Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Equibrin 90 mg Tabs/120 mg Tabs
Behältnis vor Schlag und Stoß schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Equibrin 30 mg/60 mg:

Blister aus Aluminium/Starflex (PVC/TE/PVdC)

Equibrin 90 mg Tabs/120 mg Tabs:

Weißes Polypropylen-Röhrchen mit einem weißen Verschluss aus PE-LD.

Jeweils Packungen mit:

20 Tabletten

50 Tabletten

100 Tabletten

Klinikpackungen mit 500 Tabletten

Fachinformation

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 22 20 10*

Telefax: (01 80) 2 22 20 11*

E-Mail: medinfo.de@sanofi-aventis.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Equilibrin 30 mg

50.01.00

Equilibrin 60 mg

50.02.00

Equilibrin 90 mg Tabs

50.03.00

Equilibrin 120 mg Tabs

50.04.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Equilibrin 30 mg

23.06.1982/23.12.1997/22.12.2009

Equilibrin 60 mg

23.06.1982/23.12.1997/22.12.2009

Equilibrin 90 mg Tabs

17.07.1987/26.01.1998/22.12.2009

Equilibrin 120 mg Tabs

17.07.1987/26.01.1998/22.12.2009

*0,06 €/Anruf(dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).

Fachinformation

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.