SAMENVATTING VAN DE PRODUCTEIGENSCHAPPEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amitriptyline HCl Strides 10 mg filmomhulde tabletten
Amitriptyline HCl Strides 25 mg filmomhulde tabletten
Amitriptyline HCl Strides 50 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Amitriptyline HCl Strides 10 mg:
Elke tablet bevat 10 mg amitriptylinehydrochloride, overeenkomend met 8,8 mg amitriptyline.

Amitriptyline HCl Strides 25 mg:
Elke tablet bevat 25 mg amitriptylinehydrochloride, overeenkomend met 22 mg amitriptyline.

Amitriptyline HCl Strides 50 mg:
Elke tablet bevat 50 mg amitriptylinehydrochloride, overeenkomend met 44 mg amitriptyline.

Hulpstof met bekend effect
Amitriptyline HCl Strides 10 mg en 25 mg:
Elke tablet bevat 10 mg lactosemonohydraat.

Amitriptyline HCl Strides 50 mg:
Elke tablet bevat 20 mg lactosemonohydraat

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet Amitriptyline HCl Strides 10 mg:
Ronde, blauw gekleurde, biconvexe tabletten van 7 mm met de inscriptie 1 aan de ene kant en effen aan de andere kant.

Afmeting van de tablet is 7 mm (diameter) x 3 mm (dikte)

Amitriptyline HCl Strides 25 mg:
Ronde, geel gekleurde, biconvexe tabletten van 7 mm. De tabletten zijn glad aan beide zijden

Afmeting van de tablet is 7 mm (diameter) x 3,45 mm (dikte)

Amitriptyline HCl Strides 50 mg:
Ronde, bruin gekleurde, biconvexe tabletten van 9 mm. De tabletten zijn vlak aan beide zijden.

Afmeting van de tablet is 9 mm (diameter) x 4,10 mm (dikte).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Amitriptyline-tabletten zijn geïndiceerd voor:
- de behandeling van episoden van depressieve stoornis bij volwassenen
- de behandeling van neuropathische pijn bij volwassenen
- de profylactische behandeling van chronische spanningshoofdpijn (CTTH) bij volwassenen
- de profylactische behandeling van migraine bij volwassenen
- de behandeling van nachtelijke incontinentie bij kinderen van 6 jaar en ouder wanneer organische

pathologie, waaronder spina bifida en verwante aandoeningen, is uitgesloten en er geen respons is bereikt op alle andere niet-medicamenteuze en medicamenteuze behandelingen, inclusief antispasmodica en vasopressine-gerelateerde producten. Dit geneesmiddel mag alleen worden voorgeschreven door een zorgverlener met ervaring in de behandeling van persisterende enurese.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Niet alle doseringsschema's kunnen worden bereikt met alle farmaceutische vormen/sterktes. De juiste formulering/sterkte moet worden gekozen voor de aanvangsdosis en eventuele verhogingen ervan in navolging daarop.

Episoden van depressieve stoornis
De dosering moet op een laag niveau worden gestart en geleidelijk aan worden verhoogd, waarbij zorgvuldig moet worden gelet op de klinische respons en elk bewijs van intolerantie.

Volwassenen
Aanvankelijk 25 mg 2 maal daags (50 mg daags). Indien nodig kan de dosis om de dag met 25 mg worden verhoogd tot 150 mg per dag, verdeeld over twee doses.
De onderhoudsdosis is de laagst effectieve dosis.

Patiënten ouder dan 65 jaar en patiënten met hart- en vaatziekten
Aanvankelijk 10 mg - 25 mg per dag.

De dagelijkse dosering kan worden verhoogd tot 100 mg - 150 mg verdeeld over twee doses, afhankelijk van de individuele respons en het tolerantieniveau van de patiënt.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van doses van meer dan 100 mg. De onderhoudsdosis is de laagst effectieve dosis.
Pediatrische patiënten
Amitriptyline mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, aangezien de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld (zie rubriek 4.4).

Duur van de behandeling
Het effect van het antidepressivum treedt gewoonlijk na 2 - 4 weken op. Behandeling met antidepressiva is symptomatisch en moet daarom gedurende langere tijd worden voortgezet, gewoonlijk tot 6 maanden na herstel, om terugval te voorkomen.

Neuropathische pijn, profylactische behandeling van chronische spanningshoofdpijn en profylactische behandeling van migraine.

Patiënten dienen individueel getitreerd te worden naar de dosis die voldoende analgesie geeft met aanvaardbare bijwerkingen. Over het algemeen moet de laagst effectieve dosis worden gebruikt gedurende de kortst mogelijke duur die nodig is om de symptomen te behandelen.

Volwassenen
De aanvangsdosering dient 's avonds 10 mg - 25 mg te zijn. De doses kunnen worden om de 3 - 7dagen worden verhoogd met 10 mg - 25 mg, indien dit geneesmiddel wordt verdragen.

De aanbevolen doses zijn 25 mg - 75 mg per dag 's avonds. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van doses van meer dan 100 mg.

De dosis kan eenmaal daags worden ingenomen of over twee doses worden verdeeld. Een enkele dosis van meer dan 75 mg wordt niet aanbevolen.

Het pijnverlagende effect wordt doorgaans na 2 - 4 weken toediening waargenomen.

Patiënten ouder dan 65 jaar en patiënten met hart- en vaatziekten

De aanbeveling is een aanvangsdosering van 10 mg - 25 mg 's avonds. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van doses van meer dan 75 mg.

In het algemeen wordt aanbevolen om de behandeling te starten in het lagere doseringsbereik zoals aanbevolen voor volwassenen.

De dosis kan worden verhoogd afhankelijk van de individuele respons en het tolerantieniveau van de patiënt.

Pediatrische patiënten
Amitriptyline mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, aangezien de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld (zie rubriek 4.4).
Duur van de behandeling Neuropatische pijn
De behandeling is symptomatisch en moet daarom gedurende een gepaste periode worden voortgezet. Bij veel patiënten kan behandeling meerdere jaren nodig zijn. Regelmatige evaluatie wordt aanbevolen om te bevestigen dat voortzetting van de behandeling passend blijft voor de patiënt.

Profylactische behandeling van chronische spanningshoofdpijn en profylactische behandeling van migraine bij volwassenen
De behandeling moet gedurende een gepaste periode worden voortgezet. Regelmatige evaluatie wordt aanbevolen om te bevestigen dat voortzetting van de behandeling passend blijft voor de patiënt.

Nachtelijke incontinentie

Pediatrische patiënten
De aanbevolen doseringen voor:
- kinderen van 6 t/m 10 jaar: 10 mg - 20 mg. Voor deze leeftijdsgroep moet een geschiktere doseringsvorm worden gebruikt.
- kinderen van 11 jaar en ouder: 25 mg - 50 mg per dag De dosis moet geleidelijk worden verhoogd.

Dosis 1-1½ uur vóór het slapengaan toedienen.

Vóór aanvang van de behandeling moet een ECG worden gemaakt om het lang-QT-tijdsyndroom uit te sluiten.

Duur van de behandeling

De maximale duur van de behandeling mag niet langer zijn dan 3 maanden.

Als herhaalde kuren met amitriptyline nodig zijn, moet elke 3 maanden een medische evaluatie worden uitgevoerd.
Bij stopzetting van de behandeling moet amitriptyline geleidelijk aan worden afgebouwd.

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie
Dit geneesmiddel kan in gebruikelijke doses worden gegeven aan patiënten met nierfalen.

Verminderde leverfunctie
Een zorgvuldige dosering en, indien mogelijk, de vaststelling van het serumniveau is aan te raden.

Cytochroom P450-remmers van CYP2D6
Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt dient een lagere dosis amitriptyline te

worden overwogen als een sterke CYP2D6-remmer (bijv. bupropion, kinidine, fluoxetine, paroxetine) wordt toegevoegd aan de behandeling met amitriptyline (zie rubriek 4.5).

Bekende trage metaboliseerders van CYP2D6 of CYP2C19
Deze patiënten hebben mogelijk hogere plasmaconcentraties van amitriptyline en de actieve metaboliet nortriptyline. Overweeg een verlaging van de aanbevolen aanvangsdosis met 50%.

Wijze van toediening

Amitriptyline HCl Strides is voor oraal gebruik.
De tabletten dienen met water te worden doorgeslikt.

Beëindiging van de behandeling
Bij het stoppen van de behandeling moet het geneesmiddel over een periode van een aantal weken geleidelijk aan worden afgebouwd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Recent myocardinfarct. Elke vorm van hartblokkade of hartritmestoornissen en coronaire insufficiëntie.

Gelijktijdige behandeling met MAO-remmers (monoamineoxidaseremmers) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5). Gelijktijdige toediening van amitriptyline en MAO-remmers kan het serotoninesyndroom veroorzaken (een combinatie van symptomen, waaronder mogelijk agitatie, verwardheid, tremor, myoclonus en hyperthermie).

Behandeling met amitriptyline kan worden gestart 14 dagen na stopzetting van irreversibele niet-selectieve MAO-remmers en minimaal één dag na stopzetting van reversibele moclobemide.
Behandeling met MAO-remmers kan 14 dagen na stopzetting van amitriptyline worden gestart.
Ernstige leverziekte.
Bij kinderen jonger dan 6 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik
Hartritmestoornissen en ernstige hypotensie treden waarschijnlijk op bij hoge doseringen. Ze kunnen ook voorkomen bij patiënten met een reeds bestaande hartaandoening die een normale dosering gebruiken.

Verlenging van het QT-interval
Gevallen van verlenging van het QT-interval en aritmie zijn gemeld tijdens de periode na marktintroductie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met significante bradycardie, bij patiënten met niet-gecompenseerd hartfalen of bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval verlengen. Elektrolytstoornissen (hypokaliëmie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie) staan bekend als aandoeningen die het pro-aritmische risico verhogen.

Anesthetica die tijdens tri/tetracyclische antidepressiva worden gegeven, kunnen het risico op aritmieën en hypotensie verhogen. Stop indien mogelijk met dit geneesmiddel enkele dagen vóór de operatie; Als een spoedoperatie onvermijdelijk is, moet de anesthesist worden geïnformeerd over deze behandeling van de patiënt.

Grote voorzichtigheid is geboden als amitriptyline wordt toegediend aan patiënten met hyperthyreoïdie of aan degenen die schildkliermedicatie krijgen, aangezien hartritmestoornissen zich kunnen ontwikkelen.

Oudere patiënten zijn bijzonder vatbaar voor orthostatische hypotensie.
Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met convulsieve

aandoeningen, urineretentie, prostaathypertrofie, hyperthyreoïdie, paranoïde symptomatologie en gevorderde lever- of cardiovasculaire ziekte, pylorusstenose en paralytische ileus.

Bij patiënten met de zeldzame toestand van een ondiepe voorste oogkamer en een nauwe kamerhoek, kunnen aanvallen van acuut glaucoom als gevolg van verwijding van de pupil worden uitgelokt.

Zelfmoord/zelfmoordgedachten
Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op zelfmoordgedachten, zelfbeschadiging en zelfmoord (aan zelfmoord gerelateerde voorvallen). Dit risico blijft bestaan totdat significante remissie optreedt. Aangezien het mogelijk is dat er geen verbetering optreedt tijdens de eerste paar weken of langer van de behandeling, dienen patiënten nauwlettend in de gaten te worden gehouden totdat een dergelijke verbetering optreedt. Het is een algemeen klinische ervaring dat het risico op zelfmoord kan toenemen in de vroege stadia van herstel. Het is bekend dat patiënten met een voorgeschiedenis van aan zelfmoord gerelateerde voorvallen, of patiënten die een significante mate van zelfmoordgedachten vertonen voorafgaand aan de behandeling, een groter risico lopen op zelfmoordgedachten of zelfmoordpogingen, en dienen tijdens de behandeling nauwlettend in de gaten te worden gehouden. Een meta-analyse van placebogecontroleerde, klinische onderzoeken met antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een verhoogd risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

Bij de medicamenteuze behandeling moet nauwlettend toezicht worden gehouden op patiënten en in het bijzonder die met een hoog risico, vooral in het begin van de behandeling en na aanpassingen van de doses. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moeten worden gewezen op de noodzaak om te letten op klinische verslechtering, suïcidaal gedrag of zelfmoordgedachten en ongebruikelijke gedragsveranderingen en om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Bij manisch-depressieve patiënten kan een verschuiving naar de manische fase optreden; als de patiënt in een manische fase komt, moet de behandeling met amitriptyline worden stopgezet.

Zoals beschreven voor andere psychotrope middelen, kan amitriptyline de insuline- en glucosereacties wijzigen, wat aanpassing van de antidiabetische behandeling bij diabetespatiënten vereist; bovendien kan de ziekte depressie zelf de glucosebalans van patiënten beïnvloeden.

Hyperpyrexie is gemeld bij tricyclische antidepressiva bij toediening met anticholinergica of met neuroleptische medicatie, vooral bij warm weer.
Na langdurige toediening kan het abrupt staken van de behandeling ontwenningsverschijnselen veroorzaken, zoals hoofdpijn, malaise, slapeloosheid en prikkelbaarheid.

Amitriptyline moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die SSRI's krijgen (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Serotoninesyndroom
Gelijktijdige toediening van amitriptyline en andere serotonerge middelen, zoals selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrine-heropnameremmers (SNRI’s) of tricyclische antidepressiva, kan leiden tot serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening (zie rubriek 4.5).

Als een gelijktijdige behandeling met andere serotonerge middelen klinisch gerechtvaardigd is, wordt geadviseerd de patiënt nauwlettend in de gaten te houden, met name bij aanvang van de behandeling en bij dosisverhogingen.

Mogelijke symptomen van serotoninesyndroom zijn een veranderde geestelijke toestand, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen.

Nachtelijke incontinentie
Vóór aanvang van de behandeling moet een ECG worden gemaakt om het lang-QT-tijdsyndroom uit te sluiten. Amitriptyline voor enurese mag niet worden gecombineerd met een anticholinergicum.
Zelfmoordgedachten en -neigingen kunnen zich ook ontwikkelen tijdens de vroege behandeling met antidepressiva voor andere aandoeningen dan depressie; dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met depressie, moeten daarom worden gevolgd bij de behandeling van patiënten met enurese.

Pediatrische patiënten
Veiligheidsgegevens over een langere periode bij kinderen en adolescenten met betrekking tot groei, rijping en cognitieve en gedragsontwikkeling zijn niet beschikbaar (zie rubriek 4.2).

Amitriptyline-tabletten bevatten lactose
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie Mogelijke effecten van amitriptyline op andere geneesmiddelen
Gecontra-indiceerde combinaties
MAO-remmers (zowel niet-selectief als selectief A (moclobemide) en B (selegiline)) - risico op "serotoninesyndroom" (zie rubriek 4.3).

Combinaties die niet worden aanbevolen
Sympathomimetische middelen: Amitriptyline kan de cardiovasculaire effecten van adrenaline, efedrine, isoprenaline, noradrenaline, fenylefrine en fenylpropanolamine versterken (bijv. zoals opgenomen in lokale en algemene anesthetica en nasale decongestiva).

Adrenerge neuronblokkers: Tricyclische antidepressiva kunnen de antihypertensieve effecten van centraal werkende antihypertensiva, zoals guanethidine, betanidine, reserpine, clonidine en methyldopa tegengaan. Het is raadzaam om alle antihypertensiva tijdens de behandeling met tricyclische antidepressiva te herzien.

Anticholinergica: Tricyclische antidepressiva kunnen de effecten van deze geneesmiddelen op het oog, het centrale zenuwstelsel, de darmen en de blaas versterken; gelijktijdig gebruik hiervan moet worden vermeden vanwege een verhoogd risico op paralytische ileus, hyperpyrexie, enz.

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, waaronder anti-aritmica, zoals kinidine, de antihistaminica astemizol en terfenadine, sommige antipsychotica (met name pimozide en sertindol), cisapride, halofantrine en sotalol, kunnen de kans op ventriculaire aritmieën verhogen bij gebruik met tricyclische antidepressiva.

Wees voorzichtig bij gelijktijdig gebruik van amitriptyline en methadon vanwege de mogelijk extra effecten op het QT-interval en een verhoogd risico op ernstige cardiovasculaire effecten.

Voorzichtigheid is ook geboden bij gelijktijdige toediening van amitriptyline en diuretica die hypokaliëmie induceren (bijv. furosemide)

Thioridazine: Gelijktijdige toediening van amitriptyline en thioridazine (CYP2D6-substraat) dient te worden vermeden vanwege remming van het metabolisme van thioridazine met als gevolg een verhoogd risico op cardiale bijwerkingen

Tramadol: Gelijktijdig gebruik van tramadol (een CYP2D6-substraat) en tricyclische antidepressiva (TCA's), zoals amitriptyline, verhoogt het risico op epileptische aanvallen en het serotoninesyndroom. Bovendien kan deze combinatie het metabolisme van tramadol tot de actieve metaboliet remmen en daardoor de tramadolconcentraties verhogen, wat mogelijk opioïde

toxiciteit kan veroorzaken.

Antischimmelmiddelen, zoals fluconazol en terbinafine, verhogen de serumconcentraties van tricyclische antidepressiva en de bijbehorende toxiciteit. Er zijn syncope en torsade de pointes opgetreden.

Combinaties die voorzorgsmaatregelen bij gebruik vereisen
CZS-depressiva: Amitriptyline kan de kalmerende effecten van alcohol, barbituraten en andere CZS- depressiva versterken.

serotonerge geneesmiddelen, zoals selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrine-heropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva, aangezien het risico op serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, wordt verhoogd (zie rubriek 4.4).

Potentieel van andere geneesmiddelen om amitriptyline te beïnvloeden
Tricyclische antidepressiva (TCA), waaronder amitriptyline, worden voornamelijk gemetaboliseerd door de hepatische cytochroom P450-isozymen CYP2D6 en CYP2C19, die polymorf zijn in de populatie. Andere isozymen die betrokken zijn bij het metabolisme van amitriptyline zijn CYP3A4, CYP1A2 en CYP2C9.

CYP2D6-remmers: Het CYP2D6-iso-enzym kan worden geremd door een verscheidenheid aan geneesmiddelen, bijv. neuroleptica, serotonineheropnameremmers, bètablokkers en anti-aritmica. Voorbeelden van sterke CYP2D6-remmers zijn: bupropion, fluoxetine, paroxetine en kinidine. Deze geneesmiddelen kunnen een aanzienlijke afname van het TCA-metabolisme en een duidelijke toename van de plasmaconcentraties veroorzaken. Overweeg om de TCA-plasmaspiegels te controleren wanneer een TCA gelijktijdig moet worden toegediend met een ander geneesmiddel waarvan bekend is dat het een sterke remmer van CYP2D6 is. Een dosisaanpassing van amitriptyline kan nodig zijn (zie rubriek 4.2). Er is voorzichtigheid geboden in het geval van gelijktijdige toediening van amitriptyline met duloxetine, een matige CYP2D6-remmer.

Andere cytochroom P450-remmers: cimetidine, methylfenidaat en calciumkanaalblokkers (bijv. diltiazem en verapamil) kunnen de plasmaspiegels van tricyclische antidepressiva en de daarmee gepaard gaande toxiciteit verhogen. Er is waargenomen dat antischimmelmiddelen, zoals fluconazol (CYP2C9-remmer) en terbinafine (CYP2D6-remmer), de serumspiegels van amitriptyline en nortriptyline verhogen.
De CYP3A4- en CYP1A2-isozymen metaboliseren amitriptyline in mindere mate. Fluvoxamine (sterke CYP1A2-remmer) bleek echter de plasmaconcentraties van amitriptyline te verhogen en deze combinatie dient te worden vermeden. Klinisch relevante interacties zijn te verwachten bij gelijktijdig gebruik van amitriptyline en sterke CYP3A4-remmers, zoals ketoconazol, itraconazol en ritonavir.

Tricyclische antidepressiva en neuroleptica remmen het metabolisme van elkaar wederzijds; dit kan leiden tot een verlaagde convulsiedrempel en toevallen. Het kan nodig zijn om de dosering van deze geneesmiddelen aan te passen.

Cytochroom P450-inductoren: Orale anticonceptiva, rifampicine, fenytoïne, barbituraten, carbamazepine en sint-janskruid *(hypericum perforatum)* kunnen het metabolisme van tricyclische antidepressiva verhogen en resulteren in verlaagde plasmaspiegels van tricyclische antidepressiva en een verminderde respons op antidepressiva.

In aanwezigheid van ethanol waren amitriptyline-vrije plasmaconcentraties en nortriptyline-concentraties verhoogd.

De plasmaconcentratie van amitriptyline kan worden verhoogd door natriumvalproaat en valpromide. Klinische controle wordt daarom aanbevolen

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar over aan amitriptyline blootgestelde zwangerschappen. Studies bij dieren hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Amitriptyline wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap, tenzij strikt noodzakelijk en alleen na zorgvuldige afweging van de risico's en de voordelen.

Bij chronisch gebruik en na toediening in de laatste weken van de zwangerschap kunnen neonatale ontwenningsverschijnselen optreden. Dit kan onder meer prikkelbaarheid, hypertonie, tremor, onregelmatige ademhaling, slecht drinken en luid huilen zijn en mogelijk anticholinerge symptomen (urineretentie, obstipatie).

Borstvoeding
Amitriptyline en zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk (overeenkomend met 0,6% - 1% van de maternale dosis). Een risico voor het zogende kind kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met dit geneesmiddel moet worden gestaakt/onthouden, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid
Amitriptyline verminderde het aantal zwangerschappen bij ratten (zie rubriek 5.3).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van amitriptyline op de vruchtbaarheid bij de mens.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Amitriptyline is een kalmerend middel.

Patiënten aan wie psychotrope medicatie wordt voorgeschreven, zullen naar verwachting enige verminderde algemene aandacht en concentratie hebben en moeten gewaarschuwd worden voor het potentiële risico dat hun rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken wordt beïnvloed.. Deze bijwerkingen kunnen worden versterkt door het gelijktijdig nuttigen van alcohol.

4.8 Bijwerkingen

Amitriptyline kan bijwerkingen veroorzaken die vergelijkbaar zijn met andere tricyclische antidepressiva. Enkele van de hieronder genoemde bijwerkingen, zoals hoofdpijn, tremor, aandachtsstoornis, constipatie en verminderd libido, kunnen ook symptomen van depressie zijn en worden gewoonlijk minder wanneer de depressieve toestand verbetert.

In de onderstaande lijst wordt de volgende conventie gebruikt: MedDRA systeem/orgaanklasse/voorkeursterm;
Zeer vaak (> 1/10);
Vaak (> 1/100, < 1/10);
Soms (> 1/1.000, < 1/100);
Zelden (> 1/10.000, < 1/1.000);
Zeer zelden (< 1/10.000);
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA SOC	Frequentie	Gewenste termijn
bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	beenmergdepressie, agranulocytose, leukopenie, eosinofilie, trombocytopenie.
voedings- en	Zelden	verminderde eetlust.

stofwisselingsstoornissen		
voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	anorexia, verhoging of verlaging van bloedsuikerspiegels.
psychische stoornissen	Zeer vaak	agressie.
	Vaak	verwarde toestand, verminderd libido, agitatie.
	Soms	hypomanie, manie, angst, slapeloosheid, nachtmerrie.
	Zelden	delirium (bij oudere patiënten), hallucinaties, zelfmoordgedachten of -gedrag*.
	Niet bekend	paranoia.
zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	slaperigheid, tremor, duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid, spraakstoornis (dysartrie).
	Vaak	aandachtsstoornis, dysgeusie. paresthesie, ataxie.
	Soms	convulsie.
	Zeer zelden	acathisie, polyneuropathie.
	Niet bekend	extrapiramidale aandoening.
oogaandoeningen	Zeer gebruikelijk	accommodatiestoornis.
	Vaak	mydriase.
	Zeer zelden	acuut glaucoom.
	Niet bekend	droge ogen.
evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	tinnitus.
hartaandoeningen	Zeer vaak	hartkloppingen, tachycardie.
	Vaak	atrioventriculair blok, bundeltakblok.
	Soms	voorvallen van instorten, verergering van hartfalen.
	Zelden	aritmie.
	Zeer zelden	cardiomyopathieën, torsade de pointes.
	Niet bekend	overgevoeligheid myocarditis.
bloedvataandoeningen	Zeer vaak	orthostatische hypotensie.
	Soms	hypertensie.
	Niet bekend	hyperthermie.
ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	verstopte neus.
	Zeer zelden	allergische ontsteking van respectievelijk de longblaasjes en het longweefsel (alveolitis, syndroom van Löffler).
maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	droge mond, obstipatie, misselijkheid.
	Soms	diarree, braken, tongoedeem.
	Zelden	speekselkliervergroting, paralytische ileus.
lever- en galaandoeningen	Zelden	geelzucht.

	Soms	leverfunctiestoornis (bijv. cholestatische leverziekte).
	Niet bekend	hepatitis.
huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	hyperhidrose.
	Soms	huiduitslag, urticaria, gezichtsoedeem.
	Zelden	alopecia, fotosensibiliteitsreactie.
nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	mictiestoornissen.
	Soms	urineretentie.
voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	erectiestoornissen.
	Soms	galactorroe.
	Zelden	gynaecomastie.
algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	vermoeidheid, dorstig.
	Zelden	pyrexie.
onderzoeken	Zeer vaak	gewichtstoename.
	Vaak	abnormaal elektrocardiogram, verlengde QT tijd op de ECG, verlengd QRS-complex op de ECG, hyponatriëmie.
	Soms	verhoogde intra-oculaire druk.
	Zelden	gewichtsafname. afwijkende leverfunctietest, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogde transaminasen.

*Gevallen van zelfmoordgedachten of -gedrag zijn gemeld tijdens de behandeling met of net na beëindiging van de behandeling met amitriptyline (zie rubriek 4.4).

Epidemiologische onderzoeken, voornamelijk uitgevoerd bij patiënten van 50 jaar en ouder, laten een verhoogd risico op botbreuken zien bij patiënten die SSRI's en TCA's krijgen. Het mechanisme dat tot dit risico leidt, is onbekend.

Melden van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen
Anticholinerge symptomen: mydriase, tachycardie, urineretentie, droge slijmvliezen, verminderde darmmotiliteit. convulsies. koorts. plotselinge depressie van het centrale zenuwstelsel. verlaagd bewustzijn dat overgaat in coma. Ademhalingsdepressie.

Cardiale symptomen: aritmieën (ventriculaire tachyaritmieën, torsade de pointes, ventrikelfibrilleren). Het ECG toont kenmerkend een verlengd PR-interval, verbreding van het QRS-complex, QT- verlenging, afvlakking of inversie van de T-golf, ST-segmentdepressie en een variërende mate van hartblok dat evolueert naar hartstilstand. Verbreding van het QRS-complex correleert gewoonlijk goed met de ernst van de toxiciteit na acute overdosering: hartfalen, hypotensie, cardiogene shock. metabole acidose, hypokaliëmie, hyponatriëmie. Tijdens post-marketingsurveillance en in de literatuur zijn gevallen gemeld waarbij het Brugada-syndroom aan het licht is gekomen en zijn Brugada-ECG-patronen (BEP) gezien bij overdosering met

amitriptyline.

Inname van 750 mg of meer door een volwassene kan leiden tot ernstige toxiciteit. De effecten van overdosering worden versterkt door gelijktijdige inname van alcohol en andere psychotrope middelen. De reactie op overdosering varieert aanzienlijk per persoon. Overdosering met amitriptyline bij kinderen kan ernstige gevolgen hebben. Kinderen zijn bijzonder vatbaar voor coma, aanvallen van cardiotoxiciteit, ademhalingsdepressie, en hyponatriëmie, lethargie, sinustachycardie, sufheid, misselijkheid, braken en hyperglykemie.

Tijdens het ontwaken mogelijk weer verwarring, agitatie en hallucinaties en ataxie.

Behandeling

1. Zorg voor opname in het ziekenhuis (intensive care) indien nodig. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend.
2. Onderzoek en behandel zo nodig luchtwegen, ademhaling en bloedsomloop. Leg een intraveneuze lijn aan. Start nauwlettend toezicht, zelfs in ogenschijnlijk ongecompliceerde gevallen.
3. Onderzoek op klinische kenmerken. Controleer ureum en elektrolyten - wees alert op een laag kaliumgehalte en controleer de urineproductie. Controleer arteriële bloedgassen - let op acidose. Voer een ECG uit - wees alert op QRS > 0,16 seconden.
4. Geef geen flumazenil om benzodiazepinetoxiciteit terug te draaien bij gemengde overdoses.
5. Overweeg alleen een maagspoeling binnen een uur na een mogelijk fatale overdosis.
6. Geef 50 g geactiveerde kool als dit binnen een uur na innemen kan worden toegediend.
7. Houd de luchtweg waar nodig open met behulp van intubatie. Ter voorkoming van een mogelijke ademstilstand wordt behandeling met een beademingsapparaat aanbevolen. Bewaak de hartfunctie continu door middel van ECG-monitoring gedurende 3-5 dagen. De behandeling van de volgende aandoeningen wordt per geval bepaald:
   - brede QRS-intervallen, hartfalen en ventriculaire aritmieën
   - falende bloedsomloop
   - hypotensie
   - hyperthermie
   - convulsies
   - metabole acidose.
8. Onrust en convulsies kunnen worden behandeld met diazepam.
9. Patiënten die tekenen van toxiciteit vertonen, moeten minimaal 12 uur worden gemonitord.
10. Controleer op rabdomyolyse als de patiënt geruime tijd bewusteloos is geweest.
11. Omdat overdosering vaak opzettelijk is, kunnen patiënten tijdens de herstelfase op een andere manier proberen zelfmoord te plegen. Bij deze klasse geneesmiddelen zijn sterfgevallen door opzettelijke of onbedoelde overdosering opgetreden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antidepressiva - niet-selectieve monoamineheropnameremmer (tricyclisch antidepressivum) ATC-code: N06AA09

Werkingsmechanisme

Amitriptyline is een tricyclisch antidepressivum en een pijnstiller. Het heeft uitgesproken anticholinerge en kalmerende eigenschappen. Het voorkomt de heropname en daarmee de inactivering van noradrenaline en serotonine aan zenuwuiteinden. Het voorkomen van heropname van deze monoamine neurotransmitters versterkt de werking ervan in de hersenen. Dit lijkt verband te houden met de antidepressieve activiteit.

Het werkingsmechanisme omvat ook ionkanaalblokkerende effecten op het natrium-, kalium- en NMDA-kanaal op zowel centraal als ruggenmergniveau. De noradrenaline-, natrium- en de NMDA- effecten zijn mechanismen waarvan bekend is dat ze betrokken zijn bij het onder controle

brengen van neuropathische pijn, profylaxe van chronische spanningshoofdpijn en profylaxe van migraine. Het pijnverlagende effect van amitriptyline is niet gekoppeld aan de antidepressieve eigenschappen ervan.

Tricyclische antidepressiva hebben in verschillende mate affiniteit voor muscarine- en histamine-H1- receptoren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
De werkzaamheid en veiligheid van amitriptyline is aangetoond bij behandelingen van de volgende indicaties bij volwassenen:

- episoden van depressieve stoornis
- neuropatische pijn
- profylaxe van chronische spanningshoofdpijn
- profylaxe van migraine

De werkzaamheid en veiligheid van amitriptyline is aangetoond voor behandelingen van nachtelijke incontinentie bij kinderen van 6 jaar en ouder (zie rubriek 4.1).

De aanbevolen doseringen staan vermeld in rubriek 4.2. Voor de behandeling van depressie zijn bij ernstig depressieve patiënten in het ziekenhuis doses tot 200 mg per dag en soms tot 300 mg per dag gebruikt.

De antidepressieve en pijnstillende effecten treden gewoonlijk op na 2-4 weken; de kalmerende werking wordt niet vertraagd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Orale toediening van tabletten resulteert in maximale serumconcentraties in ongeveer 4 uur. (t_{max} = 3,89 ± 1,87 uur; bereik 1,93-7,98 uur). Na orale toediening van 50 mg is de gemiddelde C_{max} = 30,95 ± 9,61 ng/ml; bereik 10,85-45,70 ng/ml (111,57 ± 34,64 nmol/l; bereik 39,06-164,52 nmol/l). De gemiddelde absolute orale biologische beschikbaarheid is 53% (Fabs = 0,527 ± 0,123; bereik 0,219- 0,756); Na orale toediening wordt amitriptyline langzaam, maar volledig geabsorbeerd. Vanwege de frequente passage door het vertraagde maagdarmkanaal worden maximale plasmaconcentraties bereikt na 1 tot 5 (-8) uur. De systemische biologische beschikbaarheid is ongeveer 50% van de intraveneuze injectie.

Distributie
Het schijnbare distributievolume (Vd) β geschat na intraveneuze toediening is 1221 l ± 280 l; bereik: 769-1.702 l (16 ± 3 l/kg).

De plasma-eiwitbinding is ongeveer 95%.
Amitriptyline en de belangrijkste metaboliet ervan, nortriptyline, passeren de placentabarrière.

Bij moeders die borstvoeding geven, worden amitriptyline en nortriptyline in kleine hoeveelheden uitgescheiden met de moedermelk. De verhouding melk/concentratie in plasmaconcentratie bij vrouwen is ongeveer 1: 1. De geschatte dagelijkse blootstelling (aan amitriptyline en nortriptyline) bij zuigelingen is gemiddeld 2% van de overeenkomstige gewichtsgerelateerde doses amitriptyline van de moeder (in mg/kg) (zie rubriek 4.6).

Metabolisme of biotransformatie
In vitro het metabolisme van amitriptyline verloopt voornamelijk door demethylering (CYP2C19, CYP3A4) en hydroxylering (CYP2D6), gevolgd door conjugatie met glucuronzuur. Andere betrokken isozymen zijn CYP1A2 en CYP2C9. Het metabolisme is onderhevig aan genetisch polymorfisme. De belangrijkste actieve metaboliet is het secundaire amine, nortriptyline.

Nortriptyline is een potentere remmer van de heropname van noradrenaline dan die van

serotonine, amitriptyline remt de heropname van beide stoffen even sterk. Andere metabolieten, zoals cis- en trans-10-hydroxyamitriptyline en cis- en trans-10-hydroxynortriptyline, hebben hetzelfde profiel als nortriptyline, maar zijn aanzienlijk zwakker. Demethylnortriptyline en amitriptyline N-oxide zijn slechts in zeer kleine hoeveelheden in plasma aanwezig; de laatste is bijna inactief. Alle metabolieten zijn minder anticholinerg dan amitriptyline en nortriptyline. In plasma domineert de totale hoeveelheid 10- hydroxynortriptyline, maar de meeste metabolieten zijn geconjugeerd.

Eliminatie
De eliminatiehalfwaardetijd (t½ β) voor amitriptyline na orale toediening is ongeveer 25 uur (24,65 ± 6,31 uur; bereik 16,49-40,36 uur). De gemiddelde systemische klaring (Cls) is 39,24 ± 10,18 l/uur, bereik 24,53-53,73 l/uur.

De uitscheiding verloopt voornamelijk via de urine. De renale eliminatie van onveranderd amitriptyline is onbeduidend (ongeveer 2%).

Steady-state plasmaspiegels van amitriptyline + nortriptyline worden voor de meeste patiënten binnen een week bereikt, en in steady-state omvat de plasmaspiegel ongeveer gelijke delen van amitriptyline en nortriptyline gedurende een etmaal na behandeling met conventionele tabletten 3 keer per dag.

Oudere patiënten bij oudere patiënten zijn langere halfwaardetijden en verminderde orale (Clo-) klaringswaarden als gevolg van een verminderd metabolisme zijn aangetoond.

Verminderde leverfunctie
Leverinsufficiëntie kan de hepatische extractie verminderen, resulterend in hogere plasmaspiegels en voorzichtigheid is geboden bij het doseren van deze patiënten (zie rubriek 4.2).

Verminderde nierfunctie
Nierfalen heeft geen invloed op de kinetiek.

Polymorfisme
Het metabolisme is onderhevig aan genetisch polymorfisme (CYP2D6 en CYP2C19) (zie rubriek 4.2).

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie
Plasmaconcentraties van amitriptyline en nortriptyline variëren zeer sterk per persoon en er is geen eenvoudige correlatie met therapeutische respons vastgesteld.

De therapeutische plasmaconcentratie bij episoden van depressieve stoornisis ongeveer 80-200 ng/ml (≈ 280-700 nmol/l) (voor amitriptyline en nortriptyline). Niveaus boven 300-400 ng/ml zijn geassocieerd met een verhoogd risico op verstoring van de hartgeleiding in termen van langdurig QRS-complex of AV-blok.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Amitriptyline remde ionkanalen, die verantwoordelijk zijn voor cardiale repolarisatie (hERG-kanalen), in het bovenste micromolaire bereik van therapeutische plasmaconcentraties. Daarom kan amitriptyline het risico op hartritmestoornissen verhogen (zie rubriek 4.4).

Het genotoxische potentieel van amitriptyline is onderzocht in verschillende *in vitro*- en *in vivo*-onderzoeken. Hoewel deze onderzoeken gedeeltelijk tegenstrijdige resultaten aan het licht brachten, kan met name de mogelijkheid om chromosoomafwijkingen te induceren niet worden uitgesloten. Er zijn geen langetermijnonderzoeken naar carcinogeniteit uitgevoerd.

In reproductiestudies werden geen teratogene effecten waargenomen bij muizen, ratten of konijnen wanneer amitriptyline oraal werd toegediend in doses van 2-40 mg/kg/dag (tot 13 maal de

maximaal aanbevolen dosis voor humaan amitriptyline van 150 mg/dag of 3 mg/kg/dag voor een patiënt van 50 kg). Literatuurgegevens suggereerden echter een risico op misvormingen en vertragingen in de ossificatie van muizen, hamsters, ratten en konijnen bij 9 tot 33 keer de maximaal aanbevolen dosis. Er was een mogelijk verband met een effect op de vruchtbaarheid bij ratten, namelijk een lager zwangerschapspercentage. De reden voor het effect op de vruchtbaarheid is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Amitriptyline HCl Strides 10 mg:
lactosemonohydraat
microkristallijne cellulose (E460)
maïszetmeel croscarmellosenatrium (E468)
colloïdaal siliciumdioxide (E551)
talk (E553b)
magnesiumstearaat (E470b)
Opadry Blue hypromellose (E464)
macrogol

Samenstelling van Opadry Blue
- gedeeltelijk gehydrolyseerd polyvinylalcohol (E1203),
- titaandioxide (E171),
- macrogol,
- talk (E553b),
- briljantblauw FCF aluminium Lake (E133)

Amitriptyline HCl Strides 25 mg:
lactosemonohydraat
microkristallijne cellulose (E460)
maïszetmeel croscarmellosenatrium (E468)
colloïdaal siliciumdioxide (E551)
talk (E553b)
magnesiumstearaat (E470b)
Opadry II geel) hypromellose (E464)
macrogol

Samenstelling van Opadry II geel*)*
- gedeeltelijk gehydrolyseerd polyvinylalcohol (E1203),
- titaandioxide (E171),
- macrogol,
- talk (E553b),
- ijzeroxide geel (E172)

Amitriptyline HCl Strides 50 mg:
lactosemonohydraat
microkristallijne cellulose (E460)
maïszetmeel croscarmellosenatrium (E468)
colloïdaal siliciumdioxide (E551)
talk (E553b)
magnesiumstearaat (E470b)
Opadry II bruin) hypromellose (E464)
macrogol

Samenstelling van Opadry II bruin*)*
- gedeeltelijk gehydrolyseerd polyvinylalcohol (E1203),

- titaandioxide (E171),
- macrogol,
- talk (E553b),
- ijzeroxide rood (E172)
- ijzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen voor bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amitriptyline HCl Strides 10 mg:
Blisterverpakking: Verpakt in doorzichtige, transparante blisterverpakkingen van PVC/PVDC/Alu in verpakkingen van 20, 24, 50 en 100 stuks

Amitriptyline HCl Strides 25 mg:
Blisterverpakking: Verpakt in doorzichtige, transparante blisterverpakkingen van PVC/PVDC/Alu in verpakkingen van 20, 24, 50, 60 en 100 stuks

Amitriptyline HCl Strides 50 mg:
Blisterverpakking: Verpakt in doorzichtige, transparante blisterverpakkingen van PVC/PVDC/Alu in verpakkingen van 20, 30, 50 en 100 stuks

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Strides Pharma (Cyprus) Ltd.
Themistokli Dervi 3, Julia House,
1066 Nicosia, Cyprus

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amitriptyline HCl Strides 10 mg: RVG 125135
Amitriptyline HCl Strides 25 mg: RVG 125136
Amitriptyline HCl Strides 50 mg: RVG 125137

9. DATUM EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING /VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 december 2020
Datum van laatste verlenging: 25 november 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 26 februari 2025