SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amitriptyline HCl Auro 10 mg, filmomhulde tabletten
Amitriptyline HCl Auro 25 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg respectievelijk 25 mg amitriptylinehydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke 10 mg tablet bevat 25 mg lactosemonohydraat.
Elke 25 mg tablet bevat 3,75 microgram zonnegeel (E110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.
Amitriptyline HCl Auro 10 mg-tabletten zijn biconvex, hebben een diameter van ca. 6 mm en zijn blauw van kleur.
Amitriptyline HCl Auro 25 mg-tabletten zijn biconvex, hebben een diameter van ca. 6 mm en zijn geel van kleur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Amitriptyline HCl Auro is geïndiceerd voor:

- de behandeling van ernstige depressieve stoornis bij volwassenen
- de behandeling van neuropathische pijn bij volwassenen
- profylaxe van chronische spanningshoofdpijn (CTTH) bij volwassenen
- profylaxe van migraine bij volwassenen
- de behandeling van enuresis nocturna bij kinderen van 6 jaar en ouder wanneer organische pathologie is uitgesloten, waaronder spina bifida en aanverwante aandoeningen, en geen respons is behaald met alle andere behandelingen met of zonder geneesmiddel, waaronder antispasmodica of vasopressinegerelateerde middelen. Dit geneesmiddel mag enkel worden voorgeschreven door een zorgverlener met ervaring in het behandelen van aanhoudende enuresis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Niet alle doseringsschema's kunnen bereikt worden met alle farmaceutische vormen/sterktes. Voor de startdosering en alle volgende dosisverhogingen dienen de juiste formuleringen/sterkten geselecteerd te worden.

Ernstige depressieve stoornis
De startdosering dient laag te worden ingesteld en langzaam te worden verhoogd, waarbij de klinische respons en eventuele uitingen van intolerantie zorgvuldig in acht dienen te worden genomen.

Volwassenen
Aanvangsdosering is 25 mg 2 maal daags (50 mg per dag). De dosis kan zo nodig om de andere dag met 25 mg verhoogd worden tot 150 mg per dag, opgesplitst in twee doses.

De onderhoudsdosis is de laagste effectieve dosis.

Oudere patiënten (> 65 jaar) en patiënten met hart- en vaatziekten
Beginnen met 10 mg-25 mg 'per dag.

Afhankelijk van de individuele respons van en verdraagbaarheid door de patiënt kan de dagelijkse dosis worden verhoogd tot 100 mg–150 mg, opgesplitst in twee doses.
Voorzichtigheid is geboden bij dagelijkse doses boven 100 mg.

De onderhoudsdosis is de laagste effectieve dosis.

Pediatrische patiënten
Amitriptyline mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 18 jaar. De veiligheid en werkzaamheid zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.4).

Duur van de behandeling
De antidepressieve werking zet meestal na 2–4 weken in. Behandeling met antidepressiva is symptomatisch en moet daarom lang genoeg worden voortgezet; gewoonlijk tot 6 maanden na herstel om recidief te voorkomen.

Neuropathische pijn, profylactische behandeling van chronische spanningshoofdpijn en van migraine bij volwassenen

Patiënten dienen individueel via stapsgewijze aanpassing van de dosis te worden ingesteld op de dosis die adequate analgesie met verdraagbare bijwerkingen geeft. Over het algemeen dient de laagste werkzame dosis te worden gebruikt voor de kortste duur die nodig is om de symptomen te behandelen.

Volwassenen
Aanbevolen doses zijn 25 mg–75 mg 's avonds. Voorzichtigheid is geboden bij doses boven 100 mg

De aanvangsdosering dient 10 mg–25 mg 's avonds te zijn. Voor zover getolereerd, kunnen doses om de 3-7 dagen met 10 mg-25 mg worden verhoogd.

De dosis kan eenmaal daags worden ingenomen, of opgesplitst in twee doses. Een enkelvoudige dosis van meer dan 75 mg wordt niet aanbevolen.

Het analgetische effect wordt gewoonlijk waargenomen na 2–4 weken toediening.

Oudere patiënten (> 65 jaar) en patiënten met hart- en vaatziekten
Een aanvangsdosering van 10 mg–25 mg 's avonds wordt aanbevolen.

Voorzichtigheid is geboden bij doses boven 75 mg.

Het wordt over het algemeen aangeraden om de behandeling te starten met het lagere dosisbereik dat voor volwassenen wordt aangeraden. De dosis kan worden verhoogd afhankelijk van de individuele respons van en verdraagbaarheid door 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

Neuropathische pijn
De behandeling is symptomatisch en moet daarom lang genoeg worden voortgezet. Bij een groot deel van de patiënten kan een behandeling met een duur van een aantal jaren noodzakelijk zijn. Regelmatige herbeoordeling wordt aanbevolen om te bevestigen dat het voortzetten van de behandeling wenselijk blijft voor de patiënt.

Profylactische behandeling van chronische spanningshoofdpijn en van migraine bij volwassenen
De behandeling moet gedurende een passende tijdsduur worden voortgezet. Regelmatige herbeoordeling wordt aanbevolen om te bevestigen dat het voortzetten van de behandeling wenselijk blijft voor de patiënt.

Enuresis nocturna.

Pediatrische patiënten
De aanbevolen dosering voor:
- kinderen van 6 tot 10 jaar: 10 mg–20 mg. Voor deze leeftijdsgroep dient een passende doseringsvorm gebruikt te worden
- kinderen vanaf 11 jaar: dagelijks 25 mg–50 mg.

De dosis dient geleidelijk te worden verhoogd.

Doses moeten 1–1½ uur vóór het slapengaan worden toegediend.

Er dient vóór de start van behandeling met amitriptyline een ECG te worden gemaakt om lang-QT-intervalsyndroom uit te sluiten.

Duur van de behandeling
De maximale duur van de behandelingscyclus mag de 3 maanden niet overschrijden.

Als er herhaalde cycli met amitriptyline nodig zijn, dient er elke 3 maanden een medische beoordeling te worden uitgevoerd.

Wanneer de behandeling wordt beëindigd, dient amitriptyline geleidelijk te worden afgebouwd.

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie
Dit geneesmiddel kan met de gebruikelijke doseringen aan patiënten met nierfalen worden toegediend.

Verminderde leverfunctie
Voorzichtig doseren. Het advies is een bepaling van de serumconcentratie te doen, indien mogelijk.

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 (zoals bupropion, kinidine, fluoxetine, paroxetine) aan de behandeling met amitriptyline wordt toegevoegd (zie rubriek 4.5).

Bekende slechte metaboliseerders van CYP2D6 of CYP2C19
Deze patiënten kunnen een hogere plasmaconcentratie van amitriptyline en het actieve metaboliet nortriptyline hebben. Overweeg om de startdosering met 50% te verminderen.

Wijze van toediening
Amitriptyline HCl Auro is voor oraal gebruik. De tabletten moeten zonder kauwen met water worden doorgeslikt.

Stopzetten van de behandeling
Bij het stoppen van de behandeling dient het geneesmiddel geleidelijk te worden afgebouwd over een periode van enkele weken.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Recent myocardinfarct. Enige mate van cardiaal blok of hartritmestoornissen en coronaire insufficiëntie.
- Gelijktijdige behandeling met MAO-remmers (monoamine-oxidaseremmers) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
- Ernstige leveraandoening.
- Bij kinderen jonger dan 6 jaar
- Gelijktijdige toediening van amitriptyline en MAO-remmers kan het serotoninesyndroom veroorzaken (een combinatie van symptomen, waaronder mogelijke agitatie, verwarring, tremor, myoclonus en hyperthermie).

Behandeling met amitriptyline mag worden gestart 14 dagen na het staken van de behandeling met irreversibele niet-selectieve MAO-remmers en minimaal één dag na het staken van de behandeling met het reversibele moclobemide. Behandeling met MAO-remmers mag pas 14 dagen na het staken van amitriptyline worden gestart.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hartritmestoornissen en ernstige hypotensie zijn waarschijnlijk bij hoge dosering. Ze kunnen zich ook voordoen bij patiënten met een reeds bestaande hartaandoening die een normale dosering nemen.

Verlenging van het QT-interval
Na het in de handel brengen werden er gevallen van verlenging van het QT-interval en aritmie gemeld. Er is voorzichtigheid geboden bij patiënten met significante bradycardie, patiënten met ongecompenseerd hartfalen of patiënten die gelijktijdig QT-verlengende geneesmiddelen nemen. Het

is bekend dat verstoringen in de elektrolyten balans (hypokaliëmie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie) het risico op pro-aritmie doen toenemen.

Anesthetica kunnen het risico op aritmieën en hypotensie verhogen bij gelijktijdig gebruik met tri-/tetracyclische antidepressiva. Zo mogelijk wordt dit geneesmiddel enkele dagen voor een operatie gestaakt. In het geval van een spoedoperatie, dient de anesthesist te worden ingelicht dat de patiënt hiermee wordt behandeld.

Grote voorzichtigheid is geboden als amitriptyline wordt toegediend aan patiënten met hyperthyreoïdie of aan patiënten die worden behandeld met schildkliermedicatie, omdat hartritmestoornissen zich kunnen ontwikkelen.

Oudere patiënten zijn vaak gevoeliger voor orthostatische hypotensie.

Voorzichtigheid is geboden bij toedienen van dit geneesmiddel aan patiënten met convulsieve aandoeningen, urineretentie, prostaathypertrofie, hyperthyreoïdie, paranoïde symptomen en gevorderde lever- of hart- en vaatziekten, pylorusstenose en paralytische ileus.
Bij patiënten met een zeldzame oogaandoening als een ondiepe voorste oogkamer of een nauwe ooghoek, kan een aanval van acuut glaucoom geprovoceerd worden door dilatatie van de pupil.

Suïcide/suïcidegedachten
Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidegedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcide gerelateerde voorvallen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt.
De algemene klinische ervaring is dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.
Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde voorvallen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidegedachten vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidegedachten of suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.
Patiënten, en in het bijzonder hoog-risicopatiënten, dienen nauwkeurig gemonitord te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidegedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Bij een manisch-depressieve patiënt kan een verschuiving naar een manische fase optreden. Mocht de patiënt in een manische fase komen, dan dient de behandeling met amitriptyline te worden stopgezet.

Zoals beschreven voor andere psychotropen, kan amitriptyline de insuline- en glucoserespons beïnvloeden, waardoor aanpassing van de antidiabetische medicatie bij diabetische patiënten nodig kan zijn; ook de depressie zelf kan de glucosebalans van een patiënt beïnvloeden.

Bij het toedienen van tricyclische antidepressiva met anticholinergica of neuroleptica is hyperpyrexie gemeld, in het bijzonder bij warm weer.

Abrupt afbreken van de behandeling na langdurige toediening kan onttrekkingsverschijnselen veroorzaken, zoals hoofdpijn, malaise, slapeloosheid en prikkelbaarheid.

Amitriptyline dient voorzichtig te worden gebruikt in combinatie met SSRI's (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Enuresis nocturna.
Er dient vóór de start van behandeling met amitriptyline een ECG te worden gemaakt om lang-QT-syndroom uit te sluiten.
Amitriptyline voor enuresis dient niet te worden gecombineerd met een anticholinergicum.
Suïcidale gedachten en gedrag kunnen zich ook voordoen tijdens de vroege behandeling met antidepressiva voor aandoeningen anders dan depressie. Dezelfde voorzorgen als bij de behandeling van patiënten met depressie moeten daarom worden gevolgd bij het behandelen van patiënten met enuresis.

Ernstige huidreacties
Ernstige bijwerkingen van de huid (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR's), waaronder geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld in verband met de behandeling met amitriptyline. De meeste van deze reacties traden op binnen 2 tot 6 weken. Bij het voorschrijven moeten patiënten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Als zich tekenen en symptomen voordoen die op deze reacties wijzen, moet dit medicijn onmiddellijk worden gestopt, mag de behandeling met dit medicijn bij deze patiënt op geen enkel moment worden hervat en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien van toepassing).

Serotoninesyndroom
Gelijktijdige toediening van Amitriptyline HCl Auro en andere serotonerge middelen, zoals, selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's),tricyclische antidepressiva of buprenorfine, 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.

Pediatrische patiënten
Er zijn geen gegevens beschikbaar over de langetermijnveiligheid bij kinderen en adolescenten wat betreft groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen de 10 mg tablet niet te gebruiken vanwege de aanwezigheid van lactose.
De 25 mg tabletten bevatten zonnegeel (E110). Deze kleurstof kan allergische reacties veroorzaken.

Amitriptyline HCl bevat natrium
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vermogen van amitriptyline om andere geneesmiddelen te beïnvloeden

Gecontra-indiceerde combinaties

MAO-remmers (niet-selectieve en selectieve A (moclobemide) en B (selegiline)): Er bestaat een risico op 'serotoninesyndroom' (zie rubriek 4.3).

Af te raden combinaties

Sympathicomimetica: Amitriptyline kan de cardiovasculaire effecten versterken van adrenaline, efedrine, isoprenaline, noradrenaline, fenylefrine en fenylpropanolamine (aanwezig in bijvoorbeeld lokale en algemene anesthetica en nasale decongestiva).

Adrenerge neuronenblokkers: Tricyclische antidepressiva kunnen de bloeddrukverlagende werking van centraal werkende antihypertensiva, zoals guanethidine, betanidine, reserpine, methyldopa en clonidine, verminderen. Het wordt aangeraden om de behandeling met alle antihypertensiva te herbeoordelen tijdens de behandeling met tricyclische antidepressiva.

Anticholinergica: Tricyclische antidepressiva kunnen het effect van deze geneesmiddelen op het oog, het centraal zenuwstelsel, de darmen en de blaas versterken; gelijktijdig gebruik dient vermeden te worden in verband met een verhoogd risico op paralytische ileus, hyperpyrexie, enz.

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen: Onder andere antiaritmica, zoals kinidine, de antihistaminica astemizol en terfenadine, bepaalde antipsychotica (vooral pimozide en sertindol), halofantrine en sotalol, kunnen de kans op ventriculaire aritmieën verhogen bij gelijktijdig gebruik met tricyclische antidepressiva.
Wees voorzichtig bij het gelijktijdig gebruik van amitriptyline en methadon als gevolg van een mogelijkheid van additieve effecten op het QT-interval en een verhoogd risico op ernstige cardiovasculaire effecten.
Voorzichtigheid is ook geboden bij het gelijktijdig toedienen van amitriptyline en diuretica die hyperkaliëmie induceren (bijv. furosemide).

Thioridazine: Gelijktijdig toedienen van amitriptyline en thioridazine (een CYP2D6-substraat) moet worden vermeden vanwege de remming van het metabolisme van thioridazine en het bijgevolg verhoogd risico op cardiale bijwerkingen.

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

Antifungale geneesmiddelen: Onder andere fluconazol en terbinafine verhogen de serumspiegel van tricyclische middelen en bijgaande toxiciteit. Syncope en torsade de pointes zijn voorgevallen.

Combinaties die voorzorgen bij gebruik vereisen

CZS-depressiva: Amitriptyline kan de sedatieve effecten van alcohol, barbituraten en andere CZS-depressiva versterken.

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

CYP2D6-remmers: Het CYP2D6-isozym kan worden geremd door diverse geneesmiddelen, zoals neuroleptica, serotonine-heropnameremmers, bètablokkers en antiaritmica. Voorbeelden van sterke CYP2D6-remmers zijn onder meer bupropion, fluoxetine, paroxetine en kinidine. Deze geneesmiddelen kunnen aanzienlijke dalingen in het TCA-metabolisme veroorzaken en een duidelijke toename in de plasmaconcentraties. Overweeg om de TCA-plasmaspiegels te meten wanneer een TCA moet worden toegediend met een ander geneesmiddel dat een bekende sterke remmer van CYP2D6 is. Het kan nodig zijn om de dosis van amitriptyline aan te passen (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 (bijvoorbeeld diltiazem en verapamil) kunnen de plasmaspiegels van tricyclische antidepressiva en de bijgaande toxiciteit vergroten. Het is waargenomen dat antifungale geneesmiddelen, zoals fluconazol (een CYP2C9-remmer) en terbinafine (een CYP2D6-remmer) de serumspiegels van amitriptyline en nortriptyline verhogen.

CYP3A4- en CYP1A2-isozymen: Deze isozymen metaboliseren amitriptyline in mindere mate. Fluvoxamine (een 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: Deze geneesmiddelen remmen elkaars metabolisme; dit kan leiden tot een lagere drempel voor convulsies 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 leiden tot lagere plasmaspiegels van tricyclische antidepressiva en verminderde reactie op antidepressiva.

Ethanol: In aanwezigheid van ethanol namen de vrije plasmaconcentraties van amitriptyline en nortriptyline toe.

De plasmaconcentratie van amitriptyline kan toenemen door natriumvalproaat en valpromide. Klinische monitoring wordt derhalve aanbevolen.

Bij gebruik van Amitriptyline HCl Auro is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van:
• serotonerge geneesmiddelen, selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrine-heropnameremmers (SNRI’s) , tricyclische antidepressiva of buprenorfine, aangezien het risico op serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, wordt verhoogd (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er is slechts een beperkte hoeveelheid klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van amitriptyline bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).
Amitriptyline wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met amitriptyline noodzakelijk maakt en pas na zorgvuldige afweging van de risico/baten.

Bij chronisch gebruik en na toediening in de laatste weken van de zwangerschap kunnen neonatale ontwenningsverschijnselen optreden. Dit omvat o.a. prikkelbaarheid, hypertonie, tremor, onregelmatige ademhaling, slecht drinken en hard huilen en mogelijk anticholinerge verschijnselen (urineretentie, constipatie).

Borstvoeding
Amitriptyline en zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk (overeenkomend met 0,6%–1% van de maternale dosis). Risico voor de pasgeborene/zuigeling kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Amitriptyline HCl Auro moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, 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 over de effecten van amitriptyline op de menselijke vruchtbaarheid beschikbaar.

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

Amitriptyline is een sederend geneesmiddel.
Patiënten die worden behandeld met psychotropica kunnen een verslechtering in waakzaamheid en concentratie verwachten en dienen te worden gewaarschuwd voor het potentiële risico dat hun rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken wordt beïnvloed. Deze bijwerkingen kunnen worden vergroot door het gelijktijdig gebruik van alcohol.

4.8 Bijwerkingen

Amitriptyline kan vergelijkbare bijwerkingen veroorzaken als andere tricyclische antidepressiva. Enkele van de hieronder genoemde bijwerkingen (zoals hoofdpijn, tremor, concentratiestoornis, obstipatie en verminderd libido) kunnen ook symptomen zijn van een depressie en nemen vaak af op het moment dat de depressieve toestand van een patiënt verbetert.

Samenvatting van het veiligheidsprofiel:
Ernstige bijwerkingen van de huid (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR's), waaronder geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), zijn gemeld in verband met amitriptyline (zie rubriek 4.4)

In onderstaande tabel is de volgende conventie gebruikt:
MedDRA systeem/orgaanklasse en 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).

Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA	**Frequentie**	**Voorkeursterm**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Beenmergdepressie, agranulocytose, leukopenie, eosinofilie, trombocytopenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden	Verminderde eetlust
	Niet bekend	Anorexie, verhoging of verlaging van bloedsuikerspiegel
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Agressie
	Vaak	Verwardheid, verminderd libido, onrust
	Soms	Hypomanie, manie, angst, slapeloosheid, nachtmerrie
	Zelden	Delirium, (bij oudere patiënten), hallucinatie, suïcidegedachten of suïcidaal gedrag*
	Niet bekend	Paranoia
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Slaperigheid, tremor, duizeligheid, hoofdpijn, sufheid, spraakaandoening (dysartrie)
	Vaak	Concentratiestoornis, dysgeusie, paresthesie, ataxie
	Soms	Convulsie
	Zeer zelden	Acathisie, polyneuropathie
	Niet bekend	Extrapiramidale stoornis
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Accommodatiestoornis
	Vaak	Mydriasis
	Zeer zelden	Acuut glaucoom
	Niet bekend	Droge ogen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen	Zeer vaak	Hartkloppingen, tachycardie
	Vaak	Atrioventriculair blok, bundeltakblok
	Soms	Flauwvallen, verergering van hartfalen
	Zelden	Aritmie
	Zeer zelden	Cardiomyopathie, torsade de pointes
	Niet bekend	Overgevoeligheidsmyocarditis
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 van het longweefsel (alveolitis, syndroom van Löffler)
Maag-darmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Droge mond, constipatie, misselijkheid
	Soms	Diarree, braken, tongoedeem
	Zelden	Speekselkliervergroting, paralytische ileus
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Geelzucht
	Soms	Leverinsufficiëntie (bijv. cholestatische leverziekte)
	Niet bekend	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Hyperhidrose
	Soms	Uitslag, urticaria, gezichtsoedeem
	Zelden	Alopecia, lichtgevoeligheidsreactie
	Niet bekend	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Mictiestoornissen
	Soms	Urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Erectiestoornis
	Soms	Galactorroe
	Zelden	Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid, dorst
	Zelden	Koorts
Onderzoeken	Zeer vaak	Gewichtstoename
	Vaak	Afwijkend elektrocardiogram, QT-verlenging op elektrocardiogram, QRS-complex verlengd op elektrocardiogram, hyponatriëmie
	Soms	Verhoogde intraoculaire druk
	Zelden	Gewichtsverlies, afwijkende leverfunctietest, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogde transaminasen

*Er zijn gevallen van suïcidegedachten en suïcidaal gedrag gemeld tijdens behandeling met amitriptyline of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Epidemiologische studies, voornamelijk bij patiënten van 50 jaar en ouder, laten bij patiënten die SSRI's en TCA's krijgen een hoger risico op botfracturen zien. Het mechanisme dat dit hogere risico veroorzaakt is onbekend.

Melding 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Anticholinerge symptomen: mydriasis, tachycardie, urineretentie, droge slijmvliezen, verminderde darmmotiliteit, convulsies, koorts, plotseling optreden van CZS-depressie, verlaagd bewustzijn ontwikkelend tot coma, ademhalingsdepressie.

Cardiale symptomen: aritmieën (ventriculaire tachycardie, torsade de pointes, ventriculaire fibrillatie); ECG vertoont vaak een verlengd PR-interval, verbreding van het QRS-complex, QT-verlenging, T-golf-vervlakking of -inversie, ST-segment-depressie, en verschillende gradaties van hartblok wat zich kan ontwikkelen tot een hartstilstand; er bestaat vaak een duidelijke correlatie tussen verbreding van het QRS-complex en de ernst van de toxiciteit na een acute overdosis; hartfalen, hypotensie, cardiogene shock; metabole acidose en hypokaliëmie. 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.

Bij een volwassene kan inname van 750 mg of meer ernstige toxiciteit tot gevolg hebben. De effecten van een overdosis worden versterkt door gelijktijdig gebruik van alcohol en andere psychotropen. Er is aanzienlijke individuele variabiliteit in respons op een overdosis. Overdosering met amitriptyline bij kinderen kan ernstige gevolgen hebben. Kinderen zijn met name gevoelig voor coma, cardiotoxiciteit, ademhalingsdepressie, toevallen, hyponatriëmie, lethargie, sinustachycardie, sufheid, misselijkheid, braken en hyperglykemie.

Bij het ontwaken kan men mogelijk verwarring, agitatie, hallucinaties en ataxie ervaren.

Behandeling

1. Opname in het ziekenhuis (intensivecareafdeling) indien nodig. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend.
2. Zo nodig LAC's (luchtweg, ademhaling en circulatie) beoordelen en behandelen. Leg een intraveneuze lijn aan. Nauwlettend toezicht, zelfs in ogenschijnlijk eenvoudige gevallen.
3. Onderzoek op klinische kenmerken. Controleer ureum en elektrolyten - let op laag kalium en controleer urineproductie. Controleer arteriële bloedgassen - let op acidose. Neem een elektrocardiogram op - let op QRS >0,16 seconden.
4. Bij gemengde overdoses geen flumazenil toedienen om benzodiazepinetoxiciteit terug te draaien.
5. Overweeg een maagspoeling alleen als dit binnen één uur na een mogelijke fatale overdosis kan worden uitgevoerd.
6. Geef 50 g geactiveerde kool als dit binnen één uur na het innemen kan worden toegediend.
7. De doorgankelijkheid van de luchtwegen wordt indien nodig gehandhaafd door intubatie. Behandeling met een ademhalingsapparaat wordt geadviseerd om mogelijke ademstilstand te voorkomen. Doorlopende ECG-bewaking van de hartfunctie gedurende 3 – 5 dagen. Besluit tot behandeling van de volgende zaken worden op individuele basis besloten:
   - Brede QRS-intervallen, hartfalen en ventriculaire aritmieën

- Circulatoir falen
- Hypotensie
- Hyperthermie
- Convulsies
- Metabole acidose.

8. Onrust en convulsies kunnen behandeld worden met diazepam.
9. Patiënten die tekenen van toxiciteit vertonen moeten ten minste 12 uur worden opgevolgd.
10. Opvolging van rhabdomyolyse als de patiënt gedurende lange tijd bewusteloos is geweest.
11. Aangezien overdosering vaak opzettelijk is, kunnen patiënten op een andere manier proberen suïcide te plegen gedurende de herstelfase. Overlijden door opzettelijke of onopzettelijke overdosering zijn met deze geneesmiddelengroep voorgekomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-depressiva – Niet-selectieve monoamine heropname remmer (tricyclisch antidepressivum), ATC Code: N06AA09

Werkingsmechanisme
Amitriptyline is een tricyclisch antidepressivum en een analgeticum. Het heeft anticholinerge en sederende eigenschappen. Het voorkomt de heropname en daardoor het inactiveren van noradrenaline en van serotonine in de zenuweinden. Het voorkomen van de heropname van deze monoamineneurotransmitters versterkt de werking ervan in de hersenen. Dit schijnt verband te houden met de antidepressieve activiteit.

Het werkingsmechanisme omvat tevens ionenkanaalblokkerende effecten op het natrium-, kalium- en NMDA-kanaal op zowel centraal niveau als in het ruggenmerg. De effecten op noradrenaline, natrium en NMDA zijn mechanismen waarvan bekend is dat ze een rol spelen bij het onder controle brengen van neuropathische pijn, profylaxe van chronische spanningshoofdpijn en profylaxe van migraine. Het pijnstillende effect van amitriptyline is niet gekoppeld aan de antidepressieve eigenschappen.

Tricyclische antidepressiva hebben in verschillende mate affiniteit voor muscarine- en histamine H1receptoren.

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

- Ernstige depressieve stoornis
- Neuropathische pijn
- Profylaxe van chronische spanningshoofdpijn
- Profylaxe van migraine

De werkzaamheid en veiligheid van amitriptyline is aangetoond voor de behandeling van enuresis nocturna bij kinderen van 6 jaar en ouder (zie rubriek 4.1).

De aanbevolen doseringen staan in rubriek 4.2. Voor de behandeling van depressie zijn enkel in het ziekenhuis doses tot 200 mg per dag en, in sommige gevallen, tot 300 mg per dag gebruikt bij patiënten met ernstige depressie.

De antidepressieve en analgetische effecten zetten meestal na 2–4 weken in; de kalmerende werking is niet vertraagd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Filmomhulde tabletten
Orale toediening van tabletten leidt na ongeveer 4 uur tot maximale serumconcentraties. (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% (F_{abs} = 0,527±0,123; bereik 0,219–0,756).

Distributie
Het ogenschijnlijke distributievolume $(V_d)_\beta$ geschat na intraveneuze toediening is 1221 l±280 l; bereik 769–1702 l (16±3 l/kg).
Plasma-eiwitbinding is ongeveer 95%.
Amitriptyline en de belangrijkste metaboliet nortriptyline passeren de placentabarrière.

Amitriptyline en nortriptyline worden in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk van borstvoeding gevende moeders. De melkconcentratie/plasmaconcentratie-verhouding bij vrouwen is ongeveer 1:1. De geschatte dagelijkse blootstelling (aan amitriptyline en nortriptyline) van zuigelingen komt overeen met ongeveer 2% van de gewichtsgerelateerde dosis bij de moeder (in mg/kg) (zie rubriek 4.6).

Biotransformatie
Het metabolisme van amitriptyline verloopt *in vitro* voornamelijk via demethylatie (CYP2C19, CYP3A4) en hydroxylatie (CYP2D6), gevolgd door conjugatie met glucuronzuur. Andere isozymen die een rol spelen zijn CYP1A2 en CYP2C9. Het metabolisme kan worden beïnvloed door genetische polymorfismen. De belangrijkste actieve metaboliet is de 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 een vergelijkbaar profiel aan nortriptyline, echter aanzienlijk zwakker. Demethylnortriptyline en amitriptyline-N-oxide zijn alleen in kleine hoeveelheden aanwezig in het plasma; de laatstgenoemde is zo goed als inactief. Alle metabolieten zijn minder anticholinerg dan amitriptyline en nortriptyline. De hoeveelheid totale 10-hydroxynortriptyline is het meest aanwezig in het plasma, maar de meeste metabolieten zijn geconjugeerd.

Eliminatie
De eliminatie-halfwaardetijd ($t_{½}$ 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 (Cl_s) is 39,24±10,18 l/uur; bereik 24,53–53,73 l/uur.

De excretie vindt voornamelijk plaats via de urine. De renale eliminatie van onveranderd amitriptyline is niet significant (ongeveer 2%).

Het dynamisch evenwicht van plasmaniveaus van amitriptyline en nortriptyline wordt bij de meeste patiënten bereikt binnen een week. Tijdens een conventionele behandeling met 3 tabletten per dag,

bevatten de plasmaniveaus in een dynamisch evenwicht gedurende een etmaal ongeveer gelijke hoeveelheden amitriptyline en nortriptyline.

Ouderen
Langere halfwaardetijden en een verminderde orale klaring (Cl_o) ten gevolge van een verminderd metabolisme zijn aangetoond bij ouderen.

Verminderde leverfunctie
Hepatische aandoeningen kunnen de hepatische extractie verminderen wat kan leiden tot hogere plasmaniveaus. Voorzichtigheid is geboden bij de dosering van deze patiënten (zie rubriek 4.2).

Verminderde nierfunctie
Nierfalen heeft geen invloed op de kinetiek.

Polymorfismen
Het metabolisme kan worden beïnvloed door genetische polymorfismen (CYP2D6 en CYP2C19) (zie rubriek 4.2).

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie
De plasmaconcentraties van amitriptyline en nortriptyline verschillen sterk tussen individuele personen en er is geen eenvoudig verband met therapeutische respons vastgesteld.
De therapeutische plasmaconcentratie voor ernstige depressie is 80–200 ng/ml (≈ 280–700 nmol/l) (voor amitriptyline + nortriptyline). Plasmaconcentraties boven de 300–400 ng/ml worden geassocieerd met een verhoogd risico op een verstoring van hartgeleiding wat betreft een verlengd QRS-complex of AV-blok.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Het genotoxische potentieel van amitriptyline is onderzocht in diverse *in vitro*- en *in vivo*-studies. Hoewel deze onderzoeken gedeeltelijk tegenstrijdige resultaten toonden, kan met name de mogelijkheid om chromosomale afwijkingen te veroorzaken niet worden uitgesloten. Langetermijncarcinogeniteitsstudies zijn niet uitgevoerd.

In reproductiestudies werden geen teratogene effecten waargenomen bij muizen, ratten of konijnen wanneer amitriptyline oraal werd toegediend met een dosis van 2–40 mg/kg/dag (tot 13 keer de maximaal bij mensen aanbevolen dosis amitriptyline van 150 mg/dag, of 3 mg/kg/dag bij een patiënt van 50 kg). Literatuurgegevens suggereerden echter een risico op misvormingen en vertragingen in de verbening van muizen, hamsters, ratten en konijnen bij 9–33 keer de maximaal aanbevolen dosis.
Er was een mogelijk verband met een effect op de vruchtbaarheid bij ratten, namelijk een lager aantal zwangerschappen. De reden voor het effect op de vruchtbaarheid is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletten 10 mg

Lactosemonohydraat, maïszetmeel, microkristallijne cellulose (E460), calciumwaterstoffosfaat dihydraat, natriumzetmeelglycolaat, povidon (E1201), talk (E553b), glycerolpalmitostearaat, magnesiumstearaat (E572), hypromellose (E464), macrogol, titaniumdioxide (E171), hydroxypropylcellulose, indigokarmijn (E132), schellak (E904), bijenwas (E901), carnaubawas (E903).

Tabletten 25 mg:
Maïszetmeel, microkristallijne cellulose (E460), calciumwaterstoffosfaat dihydraat, natriumzetmeelglycolaat, povidon (E1201), talk (E553b), glycerolpalmitostearaat, magnesiumstearaat (E572), hypromellose (E464), macrogol, titaniumdioxide (E171), hydroxypropylcellulose, chinolinegeel (E104), zonnegeel (E110), ijzeroxide geel en rood (E172), schellak (E904), bijenwas (E901), carnaubawas (E903).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C; bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 30,60 en 90 tabletten in PVC/Aluminium blisterverpakking.
EAV PVC/Aluminium blisterverpakking van 50 tabletten.
HDPE tablettencontainer met 60, 90, 100, 250, 500 en 1000 tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Nederland

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

RVG 52186 (tabletten 10 mg) en RVG 52187 (tabletten 25 mg).

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 april 1992
Datum van laatste verlenging: 13 april 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 23 januari 2025