

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amitriptyline HCl Amarox 10 mg filmomhulde tabletten
Amitriptyline HCl Amarox 25 mg filmomhulde tabletten
Amitriptyline HCl Amarox 50 mg filmomhulde tabletten
Amitriptyline HCl Amarox 75 mg filmomhulde tabletten
Amitriptyline HCl Amarox 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Amitriptyline HCl Amarox 10 mg filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg amitriptylinehydrochloride (overeenkomend met 8,84 mg amitriptyline).

Amitriptyline HCl Amarox 25 mg filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg amitriptylinehydrochloride (overeenkomend met 22,10 mg amitriptyline).

Amitriptyline HCl Amarox 50 mg filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg amitriptylinehydrochloride (overeenkomend met 44,19 mg amitriptyline).

Amitriptyline HCl Amarox 75 mg filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg amitriptylinehydrochloride (overeenkomend met 66,29 mg amitriptyline).

Amitriptyline HCl Amarox 100 mg filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg amitriptylinehydrochloride (overeenkomend met 88,38 mg amitriptyline).

Hulpstof met bekend effect:

Amitriptyline HCl Amarox 10 mg filmomhulde tabletten: Elke 10 mg filmomhulde tablet bevat 14,44 mg lactose (als monohydraat).

Amitriptyline HCl Amarox 25 mg filmomhulde tabletten: Elke 25 mg filmomhulde tablet bevat 36,10 mg lactose (als monohydraat).

Amitriptyline HCl Amarox 50 mg filmomhulde tabletten: Elke 50 mg filmomhulde tablet bevat 72,20 mg lactose (als monohydraat).

Amitriptyline HCl Amarox 75 mg filmomhulde tabletten: Elke 70 mg filmomhulde tablet bevat 108,30 mg lactose (als monohydraat).

Amitriptyline HCl Amarox 100 mg filmomhulde tabletten: Elke 100 mg filmomhulde tablet bevat 144,40 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Amitriptyline HCl Amarox 10 mg filmomhulde tabletten:

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten, met de inscriptie “H1” aan de ene kant en “TL” aan de andere kant.

Geschatte diameter 5,5 mm.

Amitriptyline HCl Amarox 25 mg filmomhulde tabletten:

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten, met de inscriptie “H2” aan de ene kant en “TL” aan de andere kant.

Geschatte diameter 7,2 mm.

Amitriptyline HCl Amarox 50 mg filmomhulde tabletten:

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten, met de inscriptie “H3” aan de ene kant en “TL” aan de andere kant.

Geschatte diameter 9,2 mm.

Amitriptyline HCl Amarox 75 mg filmomhulde tabletten:

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten, met de inscriptie “H4” aan de ene kant en “TL” aan de andere kant.

Geschatte diameter 11,1 mm.

Amitriptyline HCl Amarox 100 mg filmomhulde tabletten:

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten, met de inscriptie “H5” aan de ene kant en “TL” aan de andere kant.

Geschatte diameter 12,3 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

De indicatie voor Amitriptyline is:

- 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 vasopressine-gerelateerde geneesmiddelen. 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

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 en verdraagbaarheid van 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 profylactische behandeling van migraine bij volwassenen

Patiënten moeten individueel worden getitreerd tot 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 per dag '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 in 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 profylactische behandeling 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 doseringen voor:

- kinderen van 6 tot 10 jaar oud: 10–20 mg. Voor deze leeftijdsgroep dient een passende doseringsvorm gebruikt te worden.
- kinderen vanaf 11 jaar: dagelijks 25 mg–50 mg dagelijks.

De dosis dient geleidelijk te worden verhoogd.

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

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

De maximale duur van een 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.

Stopzetting van de behandeling

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 metabolisatoren 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

Voor oraal gebruik

De tabletten moeten onafhankelijk van de maaltijd met water worden doorgeslikt. De tabletten mogen niet worden gekauwd.

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 kransslagaderinsufficiëntie.
- Gelijktijdige behandeling met MAO-remmers (monoamine-oxidaseremmers) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5). 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.
- Ernstige leveraandoening.
- Bij kinderen jonger dan 6 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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 amitriptyline onmiddellijk worden gestopt, mag de behandeling met amitriptyline bij deze patiënt op geen enkel moment worden hervat en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien van toepassing).

Hartritmestoornissen en ernstige hypotensie zullen zich waarschijnlijk voordoen bij hoge dosering. Ze kunnen zich ook voordoen bij patiënten met 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 elektrolytenbalans (hypokaliëmie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie) het risico op pro-arritmie doen toenemen.

Anesthetica kunnen het risico op aritmieën en hypotensie verhogen bij gelijktijdig gebruik met tri-/tetracyclische antidepressiva. Zo mogelijk moet dit geneesmiddel enkele dagen voor een operatie worden 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/suïcidale gedachten

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (suïcide-gerelateerde gebeurtenissen). 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. Het is algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van suïcide-gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op suïcidale gedachten of suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische 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, in het bijzonder hoog-risico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd 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 suïcidale gedachten 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).

Serotoninesyndroom

Gelijktijdige toediening van buprenorfine/opioiden en andere serotonerge middelen, zoals MAO-remmers, selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotoninenorepinefrine-heropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva, kan leiden tot serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met MAO-remmers is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

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.

Als er een vermoeden bestaat van het serotoninesyndroom, moet afhankelijk van de ernst van de symptomen een dosisverlaging of stopzetting van de behandeling worden overwogen.

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.

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

Amitriptyline HCL Amarox bevat lactose.

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Amitriptyline HCL Amarox bevat natrium.

Dit middel 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 is een risico op 'serotoninesyndroom' (zie rubriek 4.3).

Combinaties die niet zijn aanbevolen

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 neuronenvlokkers: 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), cisapride, 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: zoals 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.

Bij gebruik van Amitriptyline is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van:

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

Vermogen van andere geneesmiddelen om amitriptyline te beïnvloeden

Tricyclische antidepressiva (TCA) waaronder amitriptyline worden voornamelijk gemetaboliseerd door de hepatische cytochroom P450-isozyemen CYP2D6 en CYP2C19; deze zijn polymorf in de populatie. Andere isozyemen 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-isozyemen 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 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 concentraties toe.

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

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 zuigeling kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Amitriptyline 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 algemene aandacht 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 vermelde 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 de patiënt verbetert.

In de onderstaande lijst 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 SOC	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	Extrapyramidale stoornis
Oogaandoeningen	Zeer vaak	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	Flauwvallen, verergering van hartfalen.
	Zelden	Aritmie
	Zeer zelden	Cardiomyopathieën, torsade de pointes.
	Niet bekend	Overgevoelighedsmyocarditis
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Orthostatische hypotensie
	Soms	Hypertensie
	Niet bekend	Hyperthermie
Respiratoire, thorax en mediastinale aandoeningen	Zeer gewoon	Verstopte neus
	Zeer zelden	Allergische ontsteking van respectievelijk de longblaasjes en van het longweefsel (alveolitis, syndroom van Löffler)
Maagdarmsstelselaandoeningen	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	Huiduitslag, urticaria, gezichtsoedeem
	Zelden	Alopecia, lichtgevoelighedsreactie
	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 of suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met amitriptyline of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

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).

Epidemiologische studies, voornamelijk bij patiënten van 50 jaar en ouder, laten bij patiënten die SSRIs en TCAs 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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Anticholinerge symptomen: mydriase, 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. Verbreding van het QRS-complex komt vaak goed overeen met de ernst van de toxiciteit na een acute overdosis. Hartfalen, hypotensie, cardiogene shock. Metabole acidose, hypokaliëmie, hyponatriëmie. Tijdens post-marketing-surveillance 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 (intensive care) kan nodig zijn. De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te worden gegeven.
2. ABC's (luchtwegen, ademhaling en bloedsomloop) moeten worden beoordeeld en indien nodig behandeld. IV-toegang moet worden beveiligd. Zelfs in ogenschijnlijk ongecompliceerde gevallen moet nauwlettend toezicht worden gewaarborgd.
3. Patiënten moeten worden onderzocht op klinische kenmerken. Ureum en elektrolyten moeten worden gecontroleerd; lage kaliumspiegels en urineproductie moeten worden gecontroleerd. Arteriële bloedgasen moeten worden gecontroleerd en er moet worden gezocht naar acidose. Er moet een electrocardiograaf worden uitgevoerd - er moet worden gezocht naar QRS>0,16 seconden.
4. Flumazenil mag niet worden gegeven om de benzodiazepinetoxiciteit bij gemengde overdoses om te keren.
5. Maagspoeling mag alleen worden overwogen als dit binnen één uur na een mogelijk fatale overdosis gebeurt.
6. Binnen een uur na inname moet 50 g houtskool worden toegediend.
7. De openheid van de luchtwegen wordt indien nodig gehandhaafd door intubatie. Behandeling met een ademhalingsapparaat wordt geadviseerd om mogelijke ademhalingsstilstand te voorkomen. Continue ECG-monitoring van de hartfunctie gedurende 3-5 dagen wordt geadviseerd. De behandeling van het volgende zal van geval tot geval worden beslist:
 - Brede QRS-intervallen, hartfalen en ventriculaire aritmieën
 - Storing in de 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 gecontroleerd.
10. Controle op rabdomyolyse moet plaatsvinden als de patiënt geruime tijd bewusteloos is geweest.
11. Aangezien overdoses vaak opzettelijk zijn, kunnen er tijdens de herstelfase pogingen van patiënten zijn om op een andere manier zelfmoord te plegen. Bij deze klasse geneesmiddelen zijn sterfgevallen als gevolg van opzettelijke of accidentele overdosering opgetreden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Niet-selectieve monoamine-heropnameremmer (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 zenuwuiteinden. 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-, kaliumen 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 H1-receptoren.

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

Orale toediening van tabletten leidt na ongeveer 4 uur tot maximale serumconcentraties. (t_{max} = $3,89 \pm 1,87$ uur; bereik 1,93–7,98 uur). Na orale toediening van 50 mg is de gemiddelde C_{max} $30,95 \pm 9,61$ ng/ml; bereik 10,85–45,70 ng/ml ($111,57 \pm 34,64$ nmol/l; bereik 39,06–164,52 nmol/l). De gemiddelde absolute orale biologische beschikbaarheid is 53% (F_{abs} = $0,527 \pm 0,123$; bereik 0,219–0,756).

Na orale toediening wordt amitriptyline langzaam maar volledig geabsorbeerd. Op grond van de vaak vertraagde passage door het maagdarmkanaal worden de maximale plasmaconcentratie bereikt na 1 tot 5 (-8) uur. De systemische biobeschikbaarheid is ongeveer 50% van de intraveneuze injectie.

Distributie

Het ogenschijnlijke distributievolume (V_d) _{β} geschat na intraveneuze toediening is 1221 ± 280 l; bereik 769–1702 l (16 ± 3 l/kg).

Plasma-eiwitbinding is ongeveer 95%.

Amitriptyline en de belangrijkste metaboliet nortriptyline passeren de placentabarière.

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, terwijl amitriptyline de heropname van beide stoffen even sterk remt. 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 ($t_{1/2}$) voor amitriptyline na orale toediening is ongeveer 25 uur ($24,65 \pm 6,31$ uur; bereik 16,49–40,36 uur). De gemiddelde systemische klaring (Cl_s) is $39,24 \pm 10,18$ 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 worden 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.

Oudere patiënten

Langere halfwaardetijden en 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 zware depressie is 80–200 ng/ml ($\approx$ 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. Langetermijn carcinogeniteitsstudies 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 933 keer de maximaal aanbevolen dosis. Er was een mogelijk verband met een effect op de vruchtbaarheid bij ratten, voornamelijk een lager aantal zwangerschappen. De reden voor het effect op de vruchtbaarheid is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactose monohydraat
Microkristallijne cellulose
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Colloïdale watervrije silica
Magnesiumstearaat

Omhuiling:

Hypromellose (E464) 2910 6cP
Macrogol 6000 (E1521)
Macrogol 400 (E1521)
Talk (E553b)
Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doorzichtige PVC/PVdC-Alu blisterverpakking met 20, 24, 30, 50, 60, 90, 100, 500 en 1000 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale vereisten.

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

Amarox Pharma B.V.
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten
Nederland

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

Amitriptyline HCl AmaroX 10 mg filmomhulde tabletten: RVG: 129785
Amitriptyline HCl AmaroX 25 mg filmomhulde tabletten: RVG: 129786
Amitriptyline HCl AmaroX 50 mg filmomhulde tabletten: RVG: 129787
Amitriptyline HCl AmaroX 75 mg filmomhulde tabletten: RVG: 129788
Amitriptyline HCl AmaroX 100 mg filmomhulde tabletten: RVG: 129789

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 augustus 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 20 december 2024.