

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Amitriptyline HCl Apotex 10 mg, filmomhulde tabletten

Amitriptyline HCl Apotex 25 mg, filmomhulde tabletten

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke tablet bevat 10 mg respectievelijk 25 mg amitriptylinehydrochloride.

Hulpstoffen:

Elke 10 mg tablet bevat 25 mg lactose.

Elke 25 mg tablet bevat 3,75 microgram zonnegeel (E110).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tabletten.

Amitriptyline HCl Apotex 10 mg-tabletten zijn rond van vorm, met een diameter van ca. 6 mm en zijn lichtblauw van kleur.

Amitriptyline HCl Apotex 25 mg-tabletten zijn rond van vorm, met een diameter van ca. 6 mm en zijn lichtgeel van kleur.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Episoden van depressies in ergere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken. Enuresis nocturna, wanneer organische oorzaken uitgesloten zijn.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### Depressie

##### Dosering

De behandeling dient met een lage dosering te worden ingesteld en de dosis moet geleidelijk worden verhoogd onder nauwlettende controle van de klinische reactie en eventuele verschijnselen van intolerantie.

##### Begindosering voor volwassen patiënten

Gewoonlijk is 75 mg in over de dag verdeelde doses voldoende. Zo nodig kan deze hoeveelheid tot 150 mg per dag worden verhoogd. De hogere dosis dient bij voorkeur in de namiddag en/of voor het slapen gaan te worden ingenomen. De sederende werking is gewoonlijk snel merkbaar. De respons zal bij behandeling met een doorgaans adequate dosering in de loop van 2-4 weken inzetten. Bij onvoldoende respons kan de dosering verder worden verhoogd. In sommige gevallen kan de dosis verhoogd worden tot zelfs 300 mg per dag. Indien een dergelijke hoge dosering nodig is, kan hospitalisatie gewenst zijn. Hoge begindoseringen dienen verdeeld over de dag te worden gegeven.

Wanneer dan na nog eens 2 - 4 weken geen respons optreedt, heeft voortzetting van de therapie geen zin. Bij voldoende reactie moet dezelfde dosering ten minste vier weken worden gehandhaafd.

#### Alternatieve methoden ter instelling van de behandeling van volwassen patiënten

Stel de medicatie in met 50 - 100 mg bij voorkeur in de avond of voor het slapen gaan; deze dosering kan naar behoefte met 25 - 50 mg worden verhoogd tot een totale dosering van 150 mg per dag.

#### Onderhoudsdosering voor volwassen patiënten

De gebruikelijke onderhoudsdosering is 50 - 100 mg per dag. Bij onderhoudsbehandeling kan deze dosering in één gift, bij voorkeur in de avond of voor het slapen gaan, worden ingenomen. In geval van een onvoldoende klinische reactie of mogelijk toxisch effect kan het nuttig zijn de bloedspiegels te bepalen, daar toediening van amitriptyline bij verschillende patiënten sterk uiteenlopende concentraties van het werkzame middel in het bloed tot gevolg kan hebben. Een enkele maal kan een reactie uitblijven of kan een toxisch effect optreden (zie Plasmaspiegels). Wanneer een bevredigende verbetering is verkregen, moet men de dosering verlagen tot de kleinste hoeveelheid die de verbetering van de symptomen in stand houdt. Het verdient aanbeveling de onderhoudstherapie voort te zetten tot de patiënt vier tot zes maanden volledig symptoomvrij is, om de kans op terugval te verminderen. Daarna dient de dosering geleidelijk te worden verlaagd.

#### Dosering voor oudere patiënten

Over het algemeen wordt voor deze patiënten lagere doses aanbevolen. Bij ouderen die geen hogere doses verdragen, kan 50 mg per dag adequaat zijn. De benodigde dagelijkse dosis kan in verdeelde doses of in haar geheel bij voorkeur in de avond of voor het slapen gaan worden ingenomen.

#### Patiënten met nier- en leverinsufficiëntie

Omdat de lever een belangrijke rol speelt in het metabolisme van deze soort antidepressiva, moet amitriptyline met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten. Een dosisvermindering kan nodig zijn (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Er zijn geen gegevens bekend over de behandeling van amitriptyline bij patiënten met nierinsufficiëntie.

#### Gebruik bij kinderen

Amitriptyline wordt niet aanbevolen voor de behandeling van depressie bij personen jonger dan 18 jaar.

#### Enuresis nocturna

1 - 1,5 mg per kg lichaamsgewicht. De dosis dient aangepast te worden aan leeftijd en gewicht. In gecontroleerde onderzoeken varieerde de dosis bij kinderen van 5 - 10 jaar van 10 - 25 mg per dag, terwijl in de leeftijdsgroep van 11 - 16 jaar een dosis van 25 - 50 mg per dag werd toegepast. De meeste patiëntjes tonen reeds in de eerste dagen een therapeutische reactie. Bij hen die reageren, bestaat een neiging tot toenemende, aanhoudende verbetering naarmate de therapie wordt voortgezet. Gewoonlijk is ter handhaving van de reactie voortdurende behandeling vereist totdat de aandoening onder controle is.

De aanbevolen doses ter behandeling van enuresis zijn laag vergeleken met die welke worden gegeven ter behandeling van depressie, zelfs als men verschillen in leeftijd en gewicht in aanmerking neemt. Deze aanbevolen dosering mag niet worden overschreden. Dit geneesmiddel dient buiten het bereik van kinderen te worden gehouden.

#### Plasmaspiegels

Bij doorgaans adequate doseringen is de som van de plasmaconcentraties van amitriptyline en nortriptyline 100 - 250 ng/ml (360 - 900 nmol/l). Wegens de grote variatie in de absorptie en verdeling van tricyclische antidepressiva in de lichaamsvloeistoffen is het moeilijk de plasmaspiegels en het therapeutische effect rechtstreeks te correleren. Bepaling van de plasmaspiegels kan echter nuttig zijn voor het identificeren van patiënten die toxische effecten blijken te vertonen en bovenmatig hoge concentraties kunnen hebben of voor patiënten bij wie men een te geringe absorptie of gebrek aan therapietrouw vermoedt. De dosering dient te worden aangepast op geleide van de klinische reactie van de patiënt en niet op basis van de plasmaspiegels.

#### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen of voor andere tricyclische antidepressiva;
- Gelijktijdig gebruik van monoamino-oxydaseremmers (zie Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie);
  - Gelijktijdig gebruik met cisapride vanwege de mogelijkheid van ongunstige cardiale interacties, waaronder prolongatie van het QT-interval, hartritmestoornissen en stoornissen aan het geleidingssysteem;
- Acut myocardinfarct.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Amitriptyline dient voorzichtig te worden toegepast bij patiënten met epilepsie in de anamnese, bij patiënten met organisch hersensyndroom, met hyperthyreoïdie, met verminderde leverfunctie en wegens zijn atropine-achtige werking bij patiënten met urineretentie in de anamnese, met nauwehoekglaucoom of verhoogde intra-oculaire druk. Bij patiënten met nauwehoekglaucoom kan zelfs een matige dosis een aanval provoceren.

Patiënten met hartaandoeningen zoals geleidingsstoornissen, angina pectoris en recent myocardinfarct moeten nauwlettend worden gecontroleerd. Tricyclische antidepressiva waaronder amitriptyline hebben, met name in hoge doseringen, aritmieën veroorzaakt, tachycardie en een verlenging van de geleidingstijd. Er is een ritmestoornis met dodelijke afloop gemeld die pas 56 uur na overdosering met amitriptyline optrad. Bij geneesmiddelen uit deze groep is melding gemaakt van myocardinfarct en apoplexie. Voorzichtigheid met doseren is eveneens aanbevolen bij patiënten met nierfunctiestoornissen, mictiestoornissen (bijvoorbeeld prostaathypertrofie) en lage bloeddruk.

Vorzichtigheid dient te worden betracht bij toediening van amitriptyline aan patiënten die middelen krijgen die cytochroom P450 3A4 remmen of induceren (zie rubriek 4.5).

Bij gebruik van amitriptyline ter behandeling van de depressieve component van schizofrenie of andere psychotische stoornissen kunnen psychotische symptomen verergeren. Zo kan ook een patiënt met een manisch-depressieve psychose van de depressieve in de manische fase overgaan. Paranoïde waanvoorstellingen, al dan niet met vijandigheid gepaard gaande, kunnen worden geïntensiveerd. In al deze toestanden kan het raadzaam zijn de dosis van amitriptyline te verlagen of daarnaast een antipsychoticum te geven.

De kans op suïcide door depressieve patiënten blijft bestaan gedurende de behandeling. De patiënten mogen gedurende de behandeling niet over grote hoeveelheden van het middel kunnen beschikken.

Bij het optreden van keelpijn, koorts en symptomen van influenza in de eerste tien weken van de behandeling verdient het sterk aanbeveling het bloedbeeld te controleren in verband met een mogelijke agranulocytose.

Hoewel antidepressiva niet verslavend zijn, kan abrupt afbreken van de behandeling na langdurige toediening misselijkheid, hoofdpijn en malaise teweegbrengen. Geleidelijke verlaging van de dosering kan binnen twee weken leiden tot voorbijgaande verschijnselen als prikkelbaarheid, rusteloosheid en droom- en slaapstoornissen.

Indien mogelijk wordt de medicatie verscheidene dagen voor een eventuele operatie gestaakt.

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

Oudere patiënten zijn vaak gevoeliger voor antidepressiva. In het bijzonder komen orthostatische hypotensie en anticholinerge bijwerkingen voor.

#### Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

Amitriptyline mag niet worden gebruikt voor de behandeling van depressie bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Onderzoek naar depressie in deze leeftijdsgroep gaf geen gunstig effect te zien voor de klasse van de tricyclische antidepressiva. Onderzoek met andere klassen antidepressiva heeft risico op suïcidaliteit, zelfverwonding en vijandigheid in samenhang met deze stoffen te zien gegeven. Dit risico kan met amitriptyline niet worden uitgesloten. Verder gaat amitriptyline in alle leeftijdsgroepen gepaard met een risico op cardiovasculaire bijwerkingen. Daarnaast zijn er geen langetermijngegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling (zie rubrieken 4.8 en rubriek 4.9).

#### **Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening**

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan 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 aan 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 het ontwikkelen van 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.

Recepten amitriptyline moeten volgens goed gebruik voor de kleinste hoeveelheid tabletten worden uitgeschreven om het risico op een overdosis te verminderen.

#### Hulpstof

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.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Amitriptyline mag niet tegelijk met een monoamino-oxydaseremmer(MAO) worden gegeven. Er zijn hyperpyretische crises, ernstige convulsies en sterfgevallen voorgekomen bij patiënten die gelijktijdig tricyclische antidepressiva en MAO-remmers toegediend kregen. Als het gewenst is een MAO-remitter door amitriptyline te vervangen, dan dient men minstens 14 dagen te wachten na staken van de toediening van eerstgenoemd middel. Amitriptyline dient in dergelijke gevallen voorzichtig in geleidelijk stijgende doses te worden toegediend totdat een optimale reactie is bereikt (zie rubriek 4.2).

Wanneer amitriptyline tezamen met anticholinergica of sympathicomimetica, met inbegrip van epinefrine tezamen met lokale anesthetica, wordt toegediend, is het nodig nauwlettend toezicht uit te oefenen en de dosering zorgvuldig aan te passen. Paralytische ileus kan optreden bij patiënten die tricyclische antidepressiva gebruiken in combinatie met middelen met een anticholinerge werking.

De sedatieve werking van anticholinergica, antipsychotica, hypnotica, sedativa en anxiolytica, antihistaminica en alcohol wordt versterkt. De dosering van de genoemde geneesmiddelen dient in voorkomende gevallen te worden aangepast (verlaagd). Alcohol dient te worden vermeden.

De tricyclische antidepressiva hebben eigenschappen van klasse I anti-aritmica. Voorzichtigheid is geboden bij combinatie van anti-aritmica van deze klasse en bèta-blokkers of calciumantagonisten, met name verapamil vanwege een potentiërend effect op de AV-geleidingstijd en negatieve inotropie. Bij combinatie met klasse I anti-aritmica en gelijktijdig kaliumuitdrijvende diuretica dient men bedacht te zijn op een vertragend effect op de QT-tijd. De serumkaliumconcentratie dient hierbij binnen normale grenzen gehouden te worden.

De bloeddrukverlagende werking van centraal werkende antihypertensiva, zoals methyldopa en clonidine (ook reserpine), kan worden verminderd. Het effect van ACE-remmers kan worden versterkt.

Orale anticonceptiva, fenytoïne, carbamazepine en barbituraten induceren door hun effect op de lever een versnelling van het metabolisme van de antidepressiva.

Van cimetidine is gemeld dat het het metabolisme van bepaalde tricyclische antidepressiva door de lever vermindert, waardoor de eliminatie van die geneesmiddelen wordt vertraagd en de bloedspiegels worden verhoogd.

Gelijktijdig gebruik van amitriptyline met geneesmiddelen die cytochroom P450 2D6 remmen, zoals kinidine, paroxetine, fluoxetine, sertraline en ritonavir, kunnen de plasmaspiegels van amitriptyline doen toenemen. Naast cytochroom P450 (CYP) 2D6, wordt amitriptyline *in-vitro* gemetaboliseerd door CYP3A4, 2C19 en 1A2. Klinisch relevante interacties zijn te verwachten bij gelijktijdig gebruik van amitriptyline en CYP3A4-remmers zoals ketoconazol en ritonavir. CYP3A4-inductoren zoals carbamazepine, fenytoïne en sint-janskruid, zouden in principe het metabolisme van amitriptyline kunnen verhogen en het effect ervan kunnen verminderen. Dit is echter niet specifiek voor geneesmiddelinteracties opgezette farmacokinetische klinische studies onderzocht. De klinische relevantie van de combinatie van amitriptyline en CYP1A2-modulatoren (bv. CYP1A2-inductie bij

rokers) en CYP2C19-modulatoren is onbekend. Voorzichtigheid moet worden betracht bij de toediening van amitriptyline aan patiënten die middelen krijgen die P450-enzymen remmen of induceren.

Het kan noodzakelijk zijn de dosis van amitriptyline te verlagen bij combinatietherapie met een CYP2D6-remmer. Indien aan de combinatietherapie de CYP2D6-remmer wordt onttrokken, moet de amitriptylineconcentratie worden gemeten en moet zonodig de dosis worden aangepast.

Antidepressiva kunnen in combinatie met thyreomimetica aanleiding geven tot verschijnselen van hyperthyreoïdie. Overigens kunnen thyreomimetica het antidepressieve effect versterken.

Het metabolisme van levodopa in de darm wordt versneld, mogelijk door vertraging van de peristaltiek.

Bij gelijktijdige toediening van amitriptyline en disulfiram is delirium gemeld. Gelijktijdige toediening van amitriptyline en elektroshocks kan het gevaar van de behandeling verhogen. Een dergelijke kuur dient beperkt te worden tot patiënten die deze werkelijk nodig hebben.

Tricyclische antidepressiva kunnen de kans op toevallen bij patiënten die tramadol gebruiken verhogen.

Het “serotoninesyndroom” (veranderingen in cognitie, gedrag, functie van het autonoom zenuwstelsel en neuromusculaire activiteit) is met amitriptyline gemeld als dit gelijktijdig met andere serotonineversterkende geneesmiddelen werd toegediend.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

##### **Zwangerschap**

Samenvattingen uit de gepubliceerde literatuur over het gebruik van amitriptyline tijdens de zwangerschap wijzen tot nu toe niet op een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. In dierproeven zijn bij hoge doseringen schadelijke effecten gezien (zie rubriek 5.3). Daarom moet bij toediening van dit geneesmiddel aan zwangere patiënten of vrouwen die zwanger kunnen worden, de mogelijke voordelen worden afgewogen tegen de mogelijke gevaren voor moeder en kind. Doordat de farmacokinetiek tijdens de zwangerschap verandert, vooral in het tweede en derde trimester, wordt aanbevolen de maternale serumspiegels te monitoren. Bij chronisch gebruik en na toediening in de laatste weken kunnen neonatale onthoudingsverschijnselen optreden (o.a prikkelbaarheid, hypertonie, tremoren, onregelmatige ademhaling, slecht drinken en hard huilen) en eventueel anticholinerge verschijnselen (urineretentie, obstipatie).

##### **Borstvoeding**

Tricyclische antidepressiva gaan in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. De relatieve kinddosis is laag en de serumconcentraties bij de zuigeling zijn laag of niet aantoonbaar. In samenvattingen uit de gepubliceerde literatuur zijn er geen meldingen van ongunstige effecten op pasgeborenen. Borstvoeding kan worden gecontinueerd tijdens amitriptylinetherapie indien het verwachte voordeel voor de moeder opweegt tegen de potentiële risico's voor het kind.

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

Het middel kan de oplettendheid bij sommige patiënten verlagen; het besturen van voertuigen en andere werkzaamheden die door een verminderde waakzaamheid gevaarlijk worden, moeten worden nagelaten.

#### 4.8 Bijwerkingen

N.B.: Onderstaande opsomming bevat enkele bijwerkingen die bij gebruik van dit specifieke middel niet vermeld zijn. De farmacologische gelijkenis tussen de tricyclische antidepressiva brengt echter met zich mee dat men met deze bijwerkingen rekening moet houden wanneer men amitriptyline toedient.

##### Onderzoeken:

Aspecifieke ECG-veranderingen, EEG-afwijkingen, verhoogde intra-oculaire druk, stijging en daling van bloedsuikergehalte, gewichtstoename of -verlies.

##### Hartaandoeningen:

Tachycardie, palpitations, myocardinfarct, aritmieën, hartblok, veranderingen in de AV-geleidingstijd.

##### Bloed en lymfestelaandoeningen:

Beenmergdepressie, waaronder agranulocytose, leukopenie, eosinofilie, trombocytopenie.

##### Zenuwstelselaandoeningen:

Concentratiestoornissen, slaperigheid, doof gevoel, tintelingen en paresthesieën in de extremiteiten, perifere neuropathie, incoördinatie, ataxie, tremoren, coma, insulten, extrapiramidale verschijnselen, waaronder abnormale onwillekeurige bewegingen en tardieve dyskinesie, dysartrie, syncope, beroerte, vreemde smaak, expressieve afasie, duizeligheid, hoofdpijn.

##### Oogaandoeningen:

Wazig zien, mydriasis, accommodatiestoornissen, soms glaucoom.

##### Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Tinnitus.

##### Maagdarmsstelselaandoeningen:

Droge mond, constipatie, oedeem van de tong, paralytische ileus, misselijkheid, pijn in epigastrio, braken, stomatitis, diarree, opgezette parotis, zwarte tong, hiatale hernia, soms intestinale perforatie.

##### Nier- en urinewegaandoeningen:

Urineretentie, dilatatie van de urinewegen, frequentie van urineren.

##### Huid- en onderhuidaandoeningen:

Huiduitslag, pruritus, urticaria, lichtgevoeligheid, oedeem van het gezicht, purpura, versterkte transpiratie, kaalheid.

##### Endocriene aandoeningen:

Onvoldoende ADH (antidiuretisch hormoon)-secretie.

##### Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Gebrek aan eetlust.

##### Bloedvataandoeningen:

Hypotensie, hypertensie.

##### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zwakke, vermoeidheid, oedeem, hyperpyrexie.

##### Lever- en galaandoeningen:

hepatitis (met leverfunctiestoornissen, diffuse enzymverhogingen, zelden intrahepatische cholestase en geelzucht).

#### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Zwelling van de testes, gynaecomastie en ejaculatiestoornissen bij de man, borstvergroting, galactorroe en galactorrhea bij de vrouw, impotentie.

#### Psychische stoornissen:

Verwardheid, desoriëntatie, waanvoorstelling, hallucinaties, opwinding, angst, delier, manie, verergering van waanvoorstellingen, onrust, slapeloosheid, nachtmerries, verhoogde of verminderde libido, vertraagd orgasme bij de vrouw, acathisie (psychomotorische rusteloosheid), suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag.

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

#### Bij enuresis

Hoewel bovengenoemde bijwerkingen in principe kunnen optreden bij patiëntjes die voor enuresis worden behandeld, zijn de meest voorkomende bijwerkingen

#### Zenuwstelselaandoeningen:

Slaperigheid en anticholinerge effecten.

#### Huid- en onderhuidaandoeningen:

Lichte transpiratie en jeuk.

### **Postmarketing ervaringen**

In zeer zeldzame gevallen is melding gemaakt van een syndroom dat overeenkomsten vertoont met het neuroleptische maligne syndroom (NMS) na het begin met inname of de verhoging van de dosis amitriptyline, met en zonder gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze NMS veroorzaken. De volgende symptomen zijn waargenomen: spierstijfheid, koorts, veranderingen in de geestelijke gesteldheid, diaforese, tachycardie en tremor.

#### Klasse-effecten

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

## **4.9 Overdosering**

Bij overdosering met deze klasse geneesmiddelen kan de dood optreden. Bij een opzettelijke overdosis met tricyclische antidepressiva komt inname van meerdere stoffen (waaronder alcohol) veel voor. Omdat de behandeling van een overdosis complex en wisselend is, wordt aanbevolen dat de arts contact opneemt met het nationaal vergiftigingeninformatiecentrum voor actuele informatie over de behandeling. De tekenen en symptomen van toxiciteit treden na een overdosis van een tricyclisch antidepressivum snel in, daarom moet ziekenhuiszorg zo snel mogelijk worden ingesteld.

#### VERSCHIJNSELEN

De gevaarlijke verschijnselen van een overdosering zijn: hartritmestoornissen, ernstige hypotensie, convulsies en CZS-depressie, waaronder coma. Veranderingen in het electrocardiogram, met name in de QRS-as of -breedte zijn klinisch belangrijke indicatoren van toxiciteit in samenhang met tricyclische antidepressiva.

Andere tekenen van een overdosis kunnen zijn: verwarring, concentratiestoornis, voorbijgaande visuele hallucinaties, verwijde pupillen, agitatie, hyperactieve reflexen, stupor, slaperigheid, spierrigiditeit, braken, hypothermie, hyperpyrexie of symptomen die onder Bijwerkingen genoemd staan.

## BEHANDELING

### Algemeen

Laat een ECG maken en stel direct hartbewaking in. Houd de luchtwegen van de patiënt open, leg een intraveneuze lijn aan en stel maagdecontaminatie in. Minimaal 6 uur observatie met hartbewaking en observatie voor tekenen van CZS- of respiratoire depressie, hypotensie, hartritmestoornissen en/of andere geleidingsblokkades en toevallen is noodzakelijk. Als er gedurende deze periode tekenen van toxiciteit optreden, moet de observatie worden verlengd. Er zijn meldingen van patiënten die lang na hun overdosis aan fatale aritmieën bezweken. Deze patiënten vertoonden klinische aanwijzingen van aanzienlijke vergiftiging voor overlijden; in de meeste gevallen was de gastrointestinale decontaminatie inadequaet.

Behandeling van de patiënt vindt niet plaats op geleide van de geneesmiddelconcentratie in het plasma.

### Gastro-intestinale decontaminatie

Alle patiënten bij wie een overdosis van een tricyclisch antidepressivum wordt vermoed, moeten gastro-intestinale decontaminatie ondergaan. Dit houdt in een maagspoeling (indien behandeld wordt binnen een uur na inname) gevolgd door geactiveerde kool. Als het bewustzijn verminderd is, moeten voor de spoeling maatregelen worden genomen om de luchtweg open te houden. Emesis is gecontra-indiceerd.

### Cardiovasculair

Een QRS-duur bij maximale extremitetsafleiding van  $\geq 0,10$  seconden kan de beste indicatie vormen van de ernst van de overdosis. Met intraveneus natriumbicarbonaat moet het serum-pH binnen een bereik van 7,44-7,55 worden gehouden. Als de pH-respons onvoldoende is, kan hyperventilatie worden toegepast. Gelijktijdige toepassing van hyperventilatie en natriumbicarbonaat vereist uiterste voorzichtigheid met frequente pH-controle. Een pH  $> 7,60$  of een  $pCO_2 < 20$  mmHg is onwenselijk.

Aritmieën die niet reageren op natriumbicarbonaat/hyperventilatie kunnen reageren op lidocaïne, bretylium of fenytoïne. Antiaritmica type 1A en 1C zijn over het algemeen gecontra-indiceerd (bv. kinidine, disopyramide en procainamide).

In zeldzame gevallen kan bij patiënten met acute toxiciteit bij acute refractaire cardiovasculaire instabiliteit hemoperfusie gunstig zijn. Maar hemodialyse, peritoneale dialyse, wisseltransfusies en geforceerde diurese blijken bij vergiftiging met tricyclische antidepressiva over het algemeen onwerkzaam te zijn.

### CZS

Bij patiënten met CZS-depressie wordt vroegtijdige intubatie geadviseerd vanwege de kans op abrupte verslechtering en emesis is gecontra-indiceerd. Toevallen moeten worden behandeld met benzodiazepines of, als deze onwerkzaam zijn, andere anticonvulsiva (bv. fenobarbital, fenytoïne). Fysostigmine wordt niet aanbevolen behalve voor de behandeling van levensbedreigende symptomen die niet op andere behandelingen hebben gereageerd en dan alleen in nauw overleg met een vergiftigingencentrum.

### PSYCHIATRISCHE FOLLOW-UP

Omdat overdosering vaak opzettelijk is, kunnen patiënten tijdens de herstelfase suïcide op andere wijze proberen. Verwijzing naar een psychiater kan gewenst zijn.

## BEHANDELING VAN KINDEREN

De behandeling van een overdosis bij kinderen en volwassenen is in principe gelijk. De arts wordt ten sterkste aangeraden contact op te nemen met een vergiftigingencentrum voor specifieke aanwijzingen voor behandeling van kinderen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

#### *Farmacotherapeutische groep*

Anti-depressiva – Niet-selectieve monoamine heropname remmer (tricyclisch antidepressivum)

ATC Code: N06AA09

Dit middel kan worden aangewend ter behandeling van een episode van depressie in engere zin. Aanwezigheid van vitale kenmerken zoals anhedonie, psychomotorische remming, doorslaapstoornissen (vroeg ontwaken) en gewichtsverlies vergroten de kans op een positieve respons. Overige vitale kenmerken zijn interesseverlies, suïcidale gedachten en stemmingswisselingen gedurende de dag ('s avonds een betere stemming dan 's morgens). De werking begint over het algemeen pas na 1-2 weken merkbaar te worden.

#### *Werkingsmechanisme*

Amitriptyline is een tricyclisch antidepressivum met sederende eigenschappen. Het werkingsmechanisme is onduidelijk. Amitriptyline bezit anti-serotonerge, anti-histaminerge, alfa-adrenerge en klasse 1 anti-aritmische eigenschappen. Amitriptyline en zijn actieve metabooliet nortriptyline remmen de heropname van norepinefrine en serotonine uit de synapspleet.

Farmacologisch kan deze werking de neuronale activiteit versterken of verlengen omdat heropname van deze biogene amines fysiologisch belangrijk is voor de beëindiging van de overdrachtsactiviteit. Volgens sommigen is deze remming van de heropname van norepinefrine en/of serotonine een verklaring voor de antidepressieve werking van amitriptyline.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Amitriptyline wordt omgezet in de actieve metabooliet nortriptyline. De halfwaardetijd bedraagt 10-25 uur. Uit onderzoek bij de mens blijkt na orale toediening van met <sup>14</sup>C gemerkt middel dat amitriptyline snel wordt opgenomen en omgezet. De radioactiviteit van het plasma was praktisch verwaarloosbaar, hoewel na 4 - 6 uur aanzienlijke hoeveelheden radioactiviteit in de urine verschenen, en binnen 24 uur de helft tot een derde van het middel werd uitgescheiden.

Bij de mens, het konijn en de rat wordt amitriptyline door N-demethylering en brughydroxylering omgezet in de actieve metabooliet nortriptyline. Bijna de gehele dosis wordt uitgescheiden als glucuronide- of sulfaatconjugaat van metaboolieten en er verschijnt slechts weinig onveranderde stof in de urine. Er kunnen ook andere metabole trajecten bij betrokken zijn.

Amitriptyline wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever en moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met leverinsufficiëntie. Een vermindering van de dosering of de frequentie van toediening moet bij deze patiënten overwogen worden (zie rubriek 4.2).

Zie rubriek 4.5 voor informatie over bijdrage van diverse Cytochroom-P enzymen aan het metabolisme van amitriptyline.

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar van kinderen of adolescenten.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Amitriptyline kan alleen bij hoge doses reproductietoxiciteit vertonen bij sommige diersoorten. Verder voegen resultaten uit dierstudies geen relevante informatie toe aan wat in de overige rubrieken reeds beschreven is.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletten 10 mg

Lactose, maïszetmeel, microkristallijne cellulose (E460), calciumfosfaat, 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), calciumfosfaat, 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**

5 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C; bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Doos met 30,60 en 90 tabletten in PVC/Al blisters. EAV verpakking 50 tabletten in PVC/Al blisters. HDPE flacons met 60, 90, 100, 250, 500 en 1000 tabletten.

Niet alle verpakkingsvormen en -groottes hoeven in de handel gebracht te worden.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

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

Apotex Europe BV  
Darwinweg 20  
2333 CR Leiden  
Nederland

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

In het register ingeschreven onder RVG 52186 (tabletten 10 mg) en RVG 52187 (tabletten 25 mg).

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

13 april 1992

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

**Laatste volledige herziening: 06 mei 2011**