

Module 1.3.1: SAMENVATTING VAN DE
PRODUCTKENMERKEN
9 pagina's

Naam product:
Amitriptyline HCl ratiopharm 25 mg, omhulde
tabletten
RVG 52631

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amitriptyline HCl ratiopharm 25 mg, omhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per omhulde tablet: 25 mg amitriptylinehydrochloride.

Voor hulpstoffen: zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Amitriptyline HCl is bedoeld ter behandeling van:

- een episode van depressie in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken
- enuresis nocturna.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering:

Bij depressie

Volwassenen: Begindosering 25 mg 3 maal per dag of 50-75 mg voor het slapen gaan.

Indien nodig de dosis geleidelijk verhogen met 25 mg per dag tot 150 mg, soms 300 mg per dag, later te verminderen tot een individuele onderhoudsdosering.

Onderhoudsdosering 50-100 mg per dag, bij voorkeur ineens innemen 's avonds voor het slapen gaan.

Adolescenten en bejaarden: Dit product is niet geschikt voor het behandelen van deze categorieën patiënten.

Module 1.3.1: SAMENVATTING VAN DE
PRODUCTKENMERKEN
9 pagina's

Naam product:
Amitriptyline HCl ratiopharm 25 mg, omhulde
tabletten
RVG 52631

Behandelingsduur

De respons zal bij behandeling met een doorgaans adequate dosering in de loop van 2-4 weken inzetten. Bij onvoldoende respons kan de dosering worden verhoogd tot de maximale dosering. Wanneer dan na nog eens 2-4 weken geen respons optreedt, heeft verdere voortzetting geen zin.

Bij voldoende reactie moet dezelfde dosering ten minste 4 weken worden gehandhaafd. Daarna kan de dosering over het algemeen geleidelijk worden verminderd, bijvoorbeeld tot de helft, tenzij de symptomen terugkeren.

De behandeling moet bij voorkeur worden voortgezet totdat de patiënt 4-6 maanden volledig symptoomvrij is. Daarna kan worden uitgesloten.

Bij enuresis nocturna

Kinderen van 5 tot 10 jaar: 's avonds 1 tablet.

Kinderen van 10 tot 16 jaar: 's avonds 1 tot 2 tabletten.

Behandelingsduur

Na 2 maanden moet de dosering verlaagd worden en na enige tijd dient de behandeling gestaakt te worden.

Wijze van gebruik

De voorgeschreven hoeveelheid innemen met een half glas water, eventueel met wat voedsel. De tabletten heel doorslikken.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor tricyclische antidepressiva uit de groep van dibenzazepinederivaten
- acuut myocardinfarct.

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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.

Module 1.3.1: SAMENVATTING VAN DE
PRODUCTKENMERKEN
9 pagina's

Naam product:
Amitriptyline HCl ratiopharm 25 mg, omhulde
tabletten
RVG 52631

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.

Voorzichtig doseren alsmede regelmatige en strenge controle is noodzakelijk bij:

- epilepsie en organisch hersensyndroom
- lever- of nierfunctiestoornissen
- mictiestoornissen (bijv. prostaathypertrofie)
- hartaandoeningen, zoals geleidingsstoornissen, angina pectoris en recent myocardinfarct in verband met inductie van aritmien, verlenging van de geleidingstijd e.d.
- lage bloeddruk
- hyperthyreoïdie
- acuut nauwe-kamerhoekglaucoom, verhoogde intra-oculaire druk.

Verder moet rekening worden gehouden met:

- Een mogelijke verergering van psychotische symptomen wanneer antidepressiva worden toegepast bij patiënten met schizofrenie of andere psychotische stoornissen. Paranoïde gedachten kunnen worden geïntensiveerd. Wanneer de depressieve fase van een manisch-depressieve psychose wordt behandeld, kan deze overgaan in de manische fase. In verband met kans op suïcide, vooral in het begin van de behandeling, moet slechts een beperkte hoeveelheid aan de patiënt worden meegegeven.
- Indien zich keelpijn, koorts en symptomen van influenza in de eerste tien weken van de behandeling voordoen, verdient het sterk aanbeveling het bloedbeeld te controleren in verband met mogelijke agranulocytose.
- Hoewel antidepressiva niet verslavend zijn, kan abrupt afbreken van de behandeling na langdurige toediening misselijkheid, hoofdpijn en malaise teweegbrengen.
- Oudere patiënten zijn vaak gevoeliger voor antidepressiva, in het bijzonder komen orthostatische hypotensie en anticholinerge bijwerkingen voor.

Module 1.3.1: SAMENVATTING VAN DE
PRODUCTKENMERKEN
9 pagina's

Naam product:
Amitriptyline HCl ratiopharm 25 mg, omhulde
tabletten
RVG 52631

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

De bloeddrukverlagende werking van centraal werkende antihypertensiva, zoals methyldopa en clonidine (ook reserpine), kan worden verminderd. Orale anticonceptiva, fenytoïne, carbamazepine en barbituraten induceren door hun effect op de lever een versnelling van het metabolisme van amitriptyline. Anderzijds remmen o.a. cimetidine en een aantal antipsychotica dit metabolisme. Amitriptyline kan in combinatie met thyreomimetica aanleiding geven tot verschijnselen van hyperthyreodie. Overigens kunnen thyreomimetica het antidepressieve effect versterken. Het metabolisme van levodopa in de darm wordt versneld, mogelijk door vertraging van de peristaltiek. Amitriptyline moet bij voorkeur niet worden gecombineerd met MAO-remmers vanwege het gevaar van interacties. Het gevaar bestaat hiervoor tot ongeveer 14 dagen na het staken van de behandeling met een MAO-remmer.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik bij zwangerschap

Over het gebruik van deze stof in de zwangerschap bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Over de effecten in de dierproef bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen.

Amitriptyline en nortriptyline passeren de placenta en worden uitgescheiden met de moedermelk.

Module 1.3.1: SAMENVATTING VAN DE
PRODUCTKENMERKEN
9 pagina's

Naam product:
Amitriptyline HCl ratiopharm 25 mg, omhulde
tabletten
RVG 52631

Gebruik tijdens borstvoeding

Bij zwangerschap uitsluitend gebruiken op advies van de arts.

Niet gebruiken gedurende de periode van borstvoeding.

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

Personen die uit hoofde van hun functioneren bij voortdurende goed moeten kunnen waarnemen en de beschikking moeten hebben over de volledige motoriek van hun ledematen moeten worden gewaarschuwd dat hun capaciteiten in deze beïnvloed worden door sedatie en duizeligheid.

4.8 Bijwerkingen

- orthostatische hypotensie
- tachycardie
- prikkelgeleidingsstoornissen, soms overgaand in aritmieën of hartblock
- verminderde contractiliteit
- sedatie
- verwardheid, agitatie, soms overgaand in delier of centraal anticholinerg syndroom
- manie; soms zijn gemeld insulpen, tremor, myoclonus, agressieve uitbarstingen, verergering van wanen en expressieve afasie
- droge mond
- visus-/accomodatiestoornissen, soms glaucoom
- obstipatie, af en toe komen voor darmperforatie, paralytische ileus en hiatus hernia
- misselijkheid, braken, soms diarree
- maagdarmspasmen
- mictiestoornissen, soms overgaand in volledige urineretentie
- vertraagd orgasme bij vrouwen
- ejaculatiestoornissen
- verminderde potentie
- gewichtstoename, incidenteel verstoorde secretie van ADH
- eosinofilie, leukopenie, zelden agranulocytose
- diffuse enzymverhogingen, soms intrahepatische cholestase
- transpiratie
- exantheem is af en toe gemeld.

Een aantal verschijnselen kan ook een symptoom van een depressie zijn, zoals geremdheid, droge mond, obstipatie, tremor en duizeligheid.

Er zijn gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag gemeld tijdens de

Module 1.3.1: SAMENVATTING VAN DE
PRODUCTKENMERKEN
9 pagina's

Naam product:
Amitriptyline HCl ratiopharm 25 mg, omhulde
tabletten
RVG 52631

behandeling met amitriptyline of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Klasse-effecten

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.

4.9 Overdosering

Symptomen

Opwinding, rusteloosheid, hallucinaties, ataxie, dysartrie, tonisch-clonische krampen (convulsies), gevolgd door een zich snel ontwikkelend coma. Hypo- of hyperreflexie. Ademhalingsdepressie, hypoxie, hypo- of hyperthermie, hypotensie. Anticholinerge effecten: mydriasis, droge warme huid, droge slijmvliezen, verminderde darmperistaltiek, urineretentie, tachycardie.

Daarnaast kunnen ernstige cardiale symptomen optreden, zoals supraventriculaire of ventriculaire ritmestoornissen, geleidingsstoornissen en afname van de contractiliteit met als mogelijk gevolg cardiogene shock.

De klachten zijn gewoonlijk maximaal na 24 uur verdwenen, maar zij kunnen 4-6 dagen blijven bestaan, vooral wanneer de resorptie is vertraagd door een verminderde darmperistaltiek.

Behandeling

In verband met de ernst van de intoxicatie is opname noodzakelijk op een intensive care-afdeling.

Indien mogelijk de patiënten laten braken, gevolgd door toediening van geactiveerde kool en een osmotisch werkend laxans (zoals natriumsulfaat). Maagspoelen kan ook langer dan 12 uur na inname nog zinvol zijn. Bij gedaald bewustzijn eerst intuberen. Daarna geactiveerde kool en een osmotisch werkend laxans in de maag achterlaten.

In verband met de entero-enterale kringloop kan de toediening van geactiveerde kool regelmatig worden herhaald.

De behandeling is verder symptomatisch en ondersteunend.

Indien nodig kan dopamine of isoprenaline worden gegeven. Toediening van lidocaïne of propranolol bij ectopische ritmestoornissen kan gevaarlijk zijn, aangezien bij latere progressie van de intoxicatie een derdegraad AV-block kan ontstaan. De patiënt kan dan overlijden ten gevolge van onderdrukking van ectopische foci. Alleen bij zeer ernstige ritmestoornissen kunnen anti-arrhythmica worden toegepast.

Aangezien fysostigmine de kans op het optreden van convulsies verhoogt, wordt het gebruik hiervan ontraden.

Module 1.3.1: SAMENVATTING VAN DE
PRODUCTKENMERKEN
9 pagina's

Naam product:
Amitriptyline HCl ratiopharm 25 mg, omhulde
tabletten
RVG 52631

Bij convulsies kan diazepam worden toegediend.

Hemodialyse en geforceerde diurese zijn niet zinvol, aangezien tricyclische antidepressiva o.a. een zeer groot verdelingsvolume hebben.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Algemeen

Amitriptyline is een tricyclisch antidepressivum met sederende eigenschappen. Dit middel kan worden aangewend ter behandeling van een episode van een 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 dagschommeling ('s avonds een betere stemming dan 's morgens). De werking begint over het algemeen pas na 1-2 weken merkbaar te worden.

Farmacodynamiek

Amitriptyline remt voornamelijk de heropname van noradrenaline en serotonine, minder die van dopamine. Het werkt sterk antagonistisch op postsynaptische cholinerge en histaminereceptoren, minder sterk op α 1-adrenerge receptoren en zwak antagonistisch op dopaminereceptoren.

Amitriptyline is eveneens effectief gebleken bij de behandeling van enuresis nocturna, welke niet berust op organische aandoeningen.

Nortriptyline is een metaboliet van amitriptyline; het heeft een licht activerende werking; orthostatische hypotensie treedt in mindere mate op.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

absorptie

Amitriptyline wordt na orale en intramusculaire toediening redelijk snel geabsorbeerd; maximale plasmaconcentraties worden 2-4 uur na toediening bereikt.

distributie

De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 90%.

biotransformatie

Amitriptyline wordt grotendeels omgezet in metabolieten, waaronder het farmacologisch

Module 1.3.1: SAMENVATTING VAN DE
PRODUCTKENMERKEN
9 pagina's

Naam product:
Amitriptyline HCl ratiopharm 25 mg, omhulde
tabletten
RVG 52631

actieve nortriptyline. Resultaten van dierproeven doen veronderstellen dat niet alleen amitriptyline en nortriptyline, maar ook de hydroxymetabolieten ervan farmacologisch actief zijn.

De verhouding van de plasmaconcentraties amitriptyline en nortriptyline varieert van 0,25 tot meer dan 3.

De plasmahalfwaardetijd varieert van 10-50 uur, gemiddeld 15 uur.

Amitriptyline ondergaat een groot first-pass effect in de lever, waardoor grote interindividuale variatie in plasmaspiegels optreedt.

eliminatie

25-50% van de dosis wordt binnen 24 uur in de vorm van inactieve metabolieten met de urine uitgescheiden, een klein gedeelte wordt in de gal en met de faeces uitgescheiden.

De therapeutische plasmaspiegels van amitriptyline plus nortriptyline bedragen 5-240 µg/l. Spiegels boven 0,4 mg/l worden als toxisch beschouwd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE EIGENSCHAPPEN

6.1 Lijst van hulpstoffen

Chinolinegeel (E 104), dibutylftalaat, glycerolpalmitostearaat, hypromellose, lactosemonohydraat, macrogol 400, macrogol 6000, magnesiumstearaat, maïszetmeel, methacrylaatpolymeren, natriumzetmeelglycolaat (type A), povidon (K25), talk, titaandioxide (E 171) en ijzeroxide (E 172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet bekend.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar in PP tablettencontainer en 5 jaar in PVC/Al strips.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Module 1.3.1: SAMENVATTING VAN DE
PRODUCTKENMERKEN
9 pagina's

Naam product:
Amitriptyline HCl ratiopharm 25 mg, omhulde
tabletten
RVG 52631

Niet boven 25°C in de originele verpakking bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PP tablettencontainer met 500 tabletten.
Doosje bevattende 3 doordrukstrips van PVC/Al à 10 tabletten en 10 doordrukstrips van
PVC/Al à 5 tabletten (EAV-verpakking).

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Niet van toepassing.

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

ratiopharm Nederland bv, Florapark 4, 2012 HK Haarlem, Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder RVG 52631.

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

28 oktober 1992

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Gedeeltelijke herziening betreft rubriek 1 & 7: **30 augustus 2004**
Gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.4 & 4.8: **14 april 2008**
Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.8: **1 juli 2010**