

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Amitriptyline HCl CF , tabletten	RVG 52947 - 52948	
Amitriptyline HCl		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-1

Samenvatting van de productkenmerken

1. Naam van het geneesmiddel

Amitriptyline HCl CF 10 mg, tabletten
Amitriptyline HCl CF 25 mg, tabletten

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Amitriptyline HCl CF 10 mg en 25 mg, tabletten bevatten respectievelijk 10 en 25 mg amitriptyline hydrochloride per tablet.

Voor de hulpstoffen: zie 6.1 *Lijst van hulpstoffen*.

3. Farmaceutische vorm

Filmomhulde tablet

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Toediening

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 verdere voortzetting geen zin. Bij voldoende reactie moet dezelfde dosering ten minste vier weken worden gehandhaafd.

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2010	Authorisation	Disk: JW050366	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Amitriptyline HCl CF , tabletten	RVG 52947 - 52948	
Amitriptyline HCl		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

Alternatieve methoden ter instelling van de behandeling van volwassen patiënten

- a. 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.
- b. Stel de medicatie in met 75 mg bij voorkeur in de avond of voor het slapen gaan en verhoog deze dosering zo nodig tot 150 mg in de avond of 75 mg 's morgens en 75 mg 's avonds.

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 rechute te verminderen. Daarna dient met uit te sluipen.

Dosering voor adolescenten en bejaarde patiënten

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

Gebruik bij kinderen

Gezien het gebrek aan ervaring met dit middel bij de behandeling van depressies bij kinderen, wordt amitriptyline voor depressies momenteel voor patiënten onder de 12 jaar ont-raden.

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 patiënten 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 diegene die worden gebruikt ter behandeling van depressie, zelfs als men verschillen in leeftijd en gewicht in aanmerking neemt. Deze aanbevolen dosering mag niet worden overschreden. Het geneesmiddel dient buiten het bereik van kinderen te worden gehouden.

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2010	Authorisation	Disk: JW050366	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Amitriptyline HCl CF , tabletten	RVG 52947 - 52948	
Amitriptyline HCl		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-3

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 en 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 één van de bestanddelen van dit middel of voor andere tricyclische antidepressiva.
- Gelijktijdig gebruik van monoamine-oxydaseremmers (zie Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie)
- Gelijktijdig gebruik met cisapride vanwege ongunstige cardiale interacties, waaronder prolongatie van het QT-interval, hartritmestoornissen en stoornissen aan het geleidingssysteem.
- Acut myocardinfarct.

4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Suicide/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.

Andere psychiatrische condities waarvoor amitriptyline HCl wordt voorgeschreven kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze condities comorbide zijn met episodes van depressie in engere zin. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met ernstige depressieve stoornis moeten daarom in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische aandoeningen.

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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2010	Authorisation	Disk: JW050366	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Amitriptyline HCl CF , tabletten	RVG 52947 - 52948	
Amitriptyline HCl		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-4

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.

Amitriptyline dient voorzichtig te worden toegepast bij patiënten met epilepsie in de anamnese, bij patiënten met organisch hersensyndroom, met hyperthyroïdie met verminderde leverfunctie en wegens atropineachtige werking bij patiënten met urineretentie in de anamnese, met acuut glaucoom of verhoogde intra-oculaire druk. Bij patiënten met acuut glaucoom 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 dosering, aritmieën veroorzaakt, zoals tachycardie en een verlenging van de geleidingstijd. Er is een ritmestoornis met dodelijke afloop gemeld die nog 56 uur na overdosering met amitriptyline optrad. Bij producten uit deze groep is melding gemaakt van myocardinfarct en apoplexie. Voorzichtigheid met doseren is eveneens aanbevolen bij nierfunctiestoornissen, mictiestoornissen (bijvoorbeeld prostaathypertrofie) en lage bloeddruk.

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

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 aganulocytose.

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, droom- en slaapstoornissen.

Zo 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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2010	Authorisation	Disk: JW050366	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Amitriptyline HCl CF , tabletten	RVG 52947 - 52948	
Amitriptyline HCl		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-5

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

Gezien het gebrek aan ervaring met dit middel ter behandeling van depressie bij kinderen, wordt het ontraden voor kinderen beneden de 12 jaar.

Amitriptyline HCl CF tabletten bevatten lactose en dient daarom niet te worden gebruikt in het geval van aangeboren galactosemie, glucose en galactose malabsorptie of lactase deficiëntie syndroom (zeldzame metabolische aandoeningen).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Wanneer amitriptyline tezamen met anticholinergica of sympathicomimetica, met inbegrip van epinefrine tezamen met lokale anesthetica, worden toegepast, 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.

Amitriptyline wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 (met name door het isoenzym CYP2D6 en daarna verder door CYP3A4, CYP2C19 en CYP1A2). Interacties met cimetidine, terbinafine, tramadol, labetalol en fluconazol zijn gemeld. Interacties met andere geneesmiddelen die het cytochroom P450 remmen of via deze weg worden gemetaboliseerd, kunnen niet worden uitgesloten.

De tricyclische antidepressiva hebben eigenschappen van klasse I anti-aritmica. Voorzichtigheid is geboden bij combinatie van anti-aritmica van deze klasse en bètablokkers 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 aangehouden te worden.

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2010	Authorisation	Disk: JW050366	Rev. 6.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Amitriptyline HCl CF , tabletten	RVG 52947 - 52948	
Amitriptyline HCl		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-6

De bloeddrukverlagende werking van centraal werkende antihypertensiva, zoals methyl-dopa 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.

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. 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 hyperthyroïdie. 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 vermeld.

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

Over het gebruik van deze stof in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Over de effecten in de dierproef bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Zowel amitriptyline als de actieve metaboliet, nortriptyline, worden in geringe mate in de moedermelk uitgescheiden. Wegens mogelijk sederende effecten bij de zuigeling dient toepassing tijdens de lactatie bij voorkeur te worden vermeden. Eventuele toepassing tijdens de lactatie dient daarom met grote voorzichtigheid te geschieden.

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2010	Authorisation	Disk: JW050366	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Amitriptyline HCl CF , tabletten	RVG 52947 - 52948	
Amitriptyline HCl		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

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

4.8 Bijwerkingen

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 dat men zich elk deze bijwerkingen rekenschap geeft wanneer men amitriptyline toedient.

De bijwerkingen worden gerangschikt volgens frequentie en als volgt uitgedrukt:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Onbekend: beenmergdepressie, waaronder agranulocytose, leukopenie, eosinofilie, purpura, trombocytopenie.

Immuunsysteemaandoeningen

Onbekend: exantheem, pruritus, urticaria, lichtgevoeligheid, oedeem van gelaat en tong.

Endocriene aandoeningen

Onbekend: stijging en daling van bloedsuikergehalte, onvoldoende ADH (antidiuretisch hormoon)-secretie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Onbekend: gewichtstoename of -verlies

Psychische stoornissen

Onbekend: verwardheid, concentratiestoornissen, desoriëntatie, delusies, hallucinaties, opwinding, angst, delier, manie, verergering van wanen, expressieve afasie, onrust, slapeloosheid, slapeloosheid, nachtmerries, zwakte, vermoeidheid.

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

Zenuwstelselaandoeningen

Onbekend: doof gevoel, tintelingen en paresthesieën in de extremiteiten, perifere neuropathie, incoördinatie, ataxie, tremoren, coma, insulten, EEG-afwijkingen, extrapiramidale verschijnselen, waaronder abnormale onwillekeurige bewegingen en tardieve dyskinesie, dysartrie, tinnitus, duizeligheid, hoofdpijn.

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2010	Authorisation	Disk: JW050366	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Amitriptyline HCl CF , tabletten	RVG 52947 - 52948	
Amitriptyline HCl		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-8

Oogaandoeningen

Onbekend: wazig zien, mydriasis, accommodatiestoornissen, soms glaucoom, verhoogde intra-oculaire druk.

Hartaandoeningen

Onbekend: tachycardie, palpitaties, myocardinfarct, aritmieën, hartblok, apoplexie, specifieke ECG-veranderingen, veranderingen in de AV- geleidingstijd en cardiomyopathie.

Bloedvataandoeningen

Onbekend: hypotensie, syncope, hypertensie.

Maagdarmstelselaandoeningen

Onbekend: misselijkheid, pijn in epigastrio, braken, anorexie, stomatitis, vreemde smaak, diarree, hiatus hernia, soms darmperforatie, opgezette parotis, zwarte tong, droge mond, obstipatie, paralytische ileus.

Lever- en galaandoeningen

Onbekend: hepatitis (met leverfunctiestoornissen, diffuse enzymverhogingen, soms intra-hepatische cholestase en geelzucht).

Huid- en onderhuidaandoeningen

Onbekend: versterkte transpiratie, kaalheid

Nier- en urinewegaandoeningen

Onbekend: urineretentie, dilatatie van de urinewegen, pollakisurie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Onbekend: zwelling van de testes, ejaculatiestoornissen en gynaecomastie bij de man en borstvergroting, galactorroe en vertraagd orgasme bij de vrouw, verhoogde of verminderde libido, impotentie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Onbekend: hyperpyrexie, oedeem.

Bij enuresis

Hoewel bovengenoemde bijwerkingen in principe kunnen optreden bij patiënten die voor enuresis worden behandeld, zijn de meest gerapporteerde bijwerkingen:

Zenuwstelselaandoeningen

Onbekend: slaperigheid, anticholinerge effecten.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Onbekend: lichte transpiratie, jeuk.

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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2010	Authorisation	Disk: JW050366	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Amitriptyline HCl CF , tabletten	RVG 52947 - 52948	
Amitriptyline HCl		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-9

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 indicators 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 inadequaat.

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 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 hyper-

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2010	Authorisation	Disk: JW050366	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Amitriptyline HCl CF , tabletten	RVG 52947 - 52948	
Amitriptyline HCl		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-10

ventilatie en natriumbicarbonaat vereist uiterste voorzichtigheid, met frequente pH-controle. Een pH > 7,60 of een pCO₂ < 20 mmHg is onwenselijk. Aritmieën die niet reageren op natriumbicarbonaathyperventilatie kunnen reageren op lidocaïne, bretylium of fenytoïne. Antiaritmica type IA en IC zijn over het algemeen gecontra-indiceerd (bijv. kinidine, disopyramide en procaïnamide).

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 (bijv. 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 vergiftigingscentrum.

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 vergiftigingscentrum voor specifieke aanwijzingen voor behandeling van kinderen.

5. Farmacologische eigenschappen

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC code: N06AA09 – antidepressiva

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 dagschommeling ('s avonds een betere stemming dan 's morgens). De werking begint over het algemeen pas na 1-2 weken merkbaar te worden.

Amitriptyline is een tricyclisch antidepressivum met sederende eigenschappen. Het werkingsmechanisme is onduidelijk. Amitriptyline bezit anti-serotonerge, anti-histaminerge, anti-alfa-adrenerge en klasse I anti-aritmische eigenschappen. Amitriptyline en zijn actievemetaboliet

nortriptyline remmen de heropname van norepinefrine en serotonine uit de synapsspleet. Farmacologisch kan deze werking de neuronale activiteit versterken of verlengen omdat heropname van deze biogene amines fysiologisch belangrijk is voor de beëindiging van

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2010	Authorisation	Disk: JW050366	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Amitriptyline HCl CF , tabletten	RVG 52947 - 52948	
Amitriptyline HCl		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-11

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 metaboliet nortriptyline. De halfwaardetijd bedraagt 10 -25 uur. Uit onderzoek bij de mens blijkt na toediening per os van met ¹⁴C gemerkt middel dat amitriptyline snel wordt opgenomen en omgezet. De radioactiviteit van het plasma was nagenoeg 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 metaboliet nortriptyline. Bijna de gehele dosis wordt uitgescheiden als glucuronide- of sulfaatconjugaat van metabolieten en er verschijnt slechts weinig onveranderde stof in de urine. Er kunnen ook andere metabole trajecten bij betrokken zijn.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. Farmaceutische gegevens

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose, maïszetmeel, Polyvidone K25 (E1201), microkristallijne cellulose (E460), talk (E553b), colloïdaal siliciumdioxide (E551), magnesiumstearaat, hypromellose (E464), propyleenglycol (E1520), titaniumdioxide (E171), PEG 400.
Amitriptyline HCl 10 mg tabletten bevatten eveneens indigotine (E132).
Amitriptyline HCl 25 mg tabletten bevatten eveneens ijzeroxide-geel (E172) en quinolinegeel (E104).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

60 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2010	Authorisation	Disk: JW050366	Rev. 6.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Amitriptyline HCl CF , tabletten	RVG 52947 - 52948	
Amitriptyline HCl		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-12

Polypropyleen flacon met polyethyleen deksel: 100, 200, 250, 500 en 1000 tabletten
PVC/Aluminium blisters van 10 tabletten, verpakt in veelvouden van 10 tabletten.
Eenheidsafleveringsverpakking (EAV) van 50 tabletten.

Niet alle verpakkingsgroottes worden in Nederland in de handel gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen bijzonderheden.

7. Houder van de vergunning verantwoordelijk voor het in de handel brengen

Centrafarm B.V.
Nieuwe Donk 3
4879 AC Etten-Leur
Nederland

8. Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

RVG 52947 Amitriptyline HCl CF 10 mg, tabletten
RVG 52948 Amitriptyline HCl CF 25 mg, tabletten

9. Datum van goedkeuring/vernieuwing van de vergunning

25 november 1992

10. Datum van herziening van de samenvatting

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 7: november 2010.

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2010	Authorisation	Disk: JW050366	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------