

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amitriptyline HC1, tabletten 10 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Amitriptyline HC1, tabletten 10 mg bevatten per tablet 10 mg amitriptylinehydrochloride.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 THERAPEUTISCHE INDICATIES

- Episode van depressies in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken
- Enuresis nocturna, wanneer organische oorzaken uitgesloten zijn

4.2 DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING

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 verhoogd worden 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 tenminste vier 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 symptomenvrij is. Daarna kan worden uitgesloten.

Dosering

DEPRESSIE

Volwassenen:

Als begin dosering is 50-100 mg per dag gewoonlijk toereikend. Indien gewenst kan men de dosis geleidelijk met 25-50 mg verhogen tot een maximum van 150 mg per dag, soms zelfs 300 mg per dag.

Indien een dergelijke hoge dosering nodig is, dient deze verdeeld over de dag gegeven te worden. Bij onvoldoende klinische reactie kan een bloedconcentratiebepaling zinvol zijn.

De gebruikelijke onderhoudsdosering is 50-100 mg per dag. Hogere dosis dienen bij voorkeur in de namiddag en/of voor het slapen gaan te worden ingenomen. De onderhoudsdosering kan ineens -bij voorkeur in de namiddag of voor het slapen gaan- worden ingenomen of worden verdeeld over 2-3 doses.

Personen op hoge leeftijd en adolescenten vanaf 12 jaar:

Over het algemeen kan met 30-50% van de volwassen dosering worden volstaan. De begindosering is 10 mg per dag, waarna deze -indien nodig- geleidelijk kan worden verhoogd tot een onderhoudsdosering van 20-50 mg. De onderhoudsdosering kan 's avonds of vóór het slapen gaan ineens worden ingenomen, of verdeeld over 2-3 doses worden ingenomen. Voor behandeling van depressies bij kinderen jonger dan 12 jaar wordt het toepassen van amitriptyline ontraden.

ENURESIS NOCTURNA:

Kinderen van 5-10 jaar:

De algemene dosering is 1-1½ mg per kg lichaamsgewicht per dag óf 10-25 mg per dag in één dosis voor het slapen gaan. De dosis dient aan leeftijd en gewicht aangepast te worden. Aanbevolen doseringen niet overschrijden.

Kinderen van 11-16 jaar:

De algemene dosering is 1-1½ mg per kg lichaamsgewicht per dag óf 25-50 mg per dag in één dosis voor het slapen gaan. De dosis dient aan leeftijd en gewicht aangepast te worden. Aanbevolen doseringen niet overschrijden.

4.3 CONTRA-INDICATIES

- overgevoeligheid voor amitriptyline of andere tricyclische antidepressiva
- na acuut myocardinfarct

4.4 SPECIALE WAARSCHUWINGEN EN BIJZONDERE 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.

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.

De 25 mg tabletten bevatten tartrazine, hetgeen bij daarvoor gevoelige personen aanleiding kan geven tot overgevoelighedsreacties.

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 onder andere de inductie van aritmieën, verlenging van de geleidingstijd
- lage bloeddruk
- hyperthyreoïdie
- acuut nauwe-kamerhoekglaucoom of 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 de 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 de 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.

4.5 INTERACTIES MET ANDERE GENEESMIDDELEN EN ANDERE VORMEN VAN INTERACTIE

Alcohol en geneesmiddelen met sedatieve eigenschappen

De sedatieve werking van antipsychotica, hypnotica, sedativa en anxiolytica, antihistaminica, en alcohol worden versterkt, evenals de effecten van parasymphaticolytica.

Alcohol dient daarom te worden vermeden. De dosering van de genoemde geneesmiddelen dient in voorkomende gevallen te worden verlaagd.

Klasse I anti-arrhythmica, β -blokkers, calciumantagonisten

Tricyclische antidepressiva hebben eigenschappen van klasse I antiarrhythmica.

Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met antiarrhythmica van deze klasse, beta-receptorblokkerende sympathicolytica (bètablokkers) of calciumantagonisten (calciuminstroom blokkerende geneesmiddelen, met name verapamil) vanwege een potentiërend effect op de AV-geleidingstijd en negatieve inotropie. Bij combinatie met klasse I anti-arrhythmica en gelijktijdig kalium-uitdrijvende diuretica dient men bedacht te zijn op een vertragend effect op de QT-tijd. De serum-kaliumconcentratie dient hierbij binnen normale grenzen te worden gehouden.

Antihypertensiva

De bloeddrukverlagende werking van centraal werkende antihypertensiva zoals methyldopa en clonidine (ook reserpine en guanethidine) kan worden verminderd.

Orale anticonceptiva, fenytoïne, carbamazepine, barbituraten, cimetidine en antipsychotica

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

Anderzijds remmen onder andere cimetidine en een aantal antipsychotica dit metabolisme.

MAO-remmers

Tricyclische antidepressiva mogen 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.

Levodopa

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

Thyreomimetica

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

4.6 GEBRUIK IN DE ZWANGERSCHAP EN TIJDENS BORSTVOEDING

Gebruik bij zwangerschap

Over het gebruik van deze stof in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Amitriptyline passeert de placenta. Uit dierproeven zijn tot dusverre geen aanwijzingen verkregen over een mogelijke schadelijkheid. Tijdens de zwangerschap dient amitriptyline alleen gebruikt te worden op uitdrukkelijk voorschrift van de behandelend arts.

Gebruik tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven

Amitriptyline en de werkzame metabooliet nortriptyline worden in geringe mate in de moedermelk uitgescheiden. Daarom dient tijdens de periode waarin borstvoeding gegeven wordt dit middel alleen gebruikt te worden op uitdrukkelijk voorschrift van de behandelend arts.

4.7 BEINVLOEDING VAN DE RIJVAARDIGHEID EN HET VERMOGEN OM MACHINES TE GEBRUIKEN

Amitriptyline heeft een nadelige invloed op het reactievermogen. Hiermee dient rekening te worden gehouden in situaties waarbij oplettendheid vereist is zoals bij het bedienen van machines en deelname aan het verkeer.

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 de sedatie.

4.8 BIJWERKINGEN

Cardiovasculair:

- orthostatische hypotensie, soms hypertensie,
- tachycardie
- prikkelgeleidingsstoornissen soms overgaand in aritmieën of hartblock
- verminderde contractiliteit

CZS en neuromusculair:

- 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

Anticholinerg:

- droge mond
- visus-/ accommodatiestoornissen, soms glaucoom
- obstipatie, zelden: darmperforatie, paralytische ileus en hiatus hernia
- maagdarmklachten zoals misselijkheid, braken, soms diarree
- maagdarmspasmen
- mictiestoornissen, soms overgaand in volledige urineretentie

Overige:

- ejaculatiestoornissen, verminderde potentie en vertraagd orgasme bij vrouwen
- gewichtstoename, incidenteel verstoorde secretie van ADH
- transpiratie
- exantheem is af en toe gemeld.
- eosinofilie, leukopenie, zelden agranulocytose
- diffuse enzymverhogingen, soms intrahepatische cholestase

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

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

Klasse-effecten

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

4.9 OVERDOSERING

Symptomen bij overdosering

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 verlenging van het QT-interval, supraventriculaire of ventriculaire ritmestoornissen, geleidingsstoornissen en afname van de contractiliteit met als mogelijk gevolg cardiogene shock.

De symptomen doen zich voor na een latente periode van 1 tot 12 uur en kunnen gedurende langere tijd voortduren omdat amitriptyline de darmperistaltiek vermindert waardoor de absorptie is vertraagd.

Behandeling

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

Bij patiënten met aanvankelijke ECG-afwijkingen ten gevolge van de overdosering moet - zelfs nadat het ECG weer normaal geworden is -gedurende nog een periode van 24 uur zorgvuldig ECG monitoring plaatsvinden omdat in deze periode nog ritmestoornissen kunnen optreden. Indien de patiënt bij bewustzijn is, kan men braken opwekken, 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 derdegraads 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.

Bij convulsies kan diazepam worden toegediend.

Hemodialyse en geforceerde diurese zijn niet zinvol.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Amitriptyline 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: interesse verlies, 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.

5.1 FARMACODYNAMISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep

Antidepressiva

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Amitriptyline remt de synaptische heropname van zowel noradrenaline als serotonine (monoaminehypothese).

Chronische toediening van amitriptyline leidt na circa 10 tot 14 dagen tot veranderingen in het aantal en/of de gevoeligheid van β -adrenerge-, serotonerge en dopaminerge receptoren.

Tricyclische antidepressiva blokkeren verder postsynaptische cholinerge- en histaminerge receptoren.

Amitriptyline heeft een sterk sedatieve en een sterk anticholinerge werking. De belangrijkste metaboliet van amitriptyline is nortriptyline. Nortriptyline heeft eveneens een sterke anticholinerge werking, maar is minder sedatief dan amitriptyline.

5.2 FARMACOKINETISCHE EIGENSCHAPPEN

Algemene kenmerken van de werkzame stof

Absorptie en Distributie

De absorptie uit het maagdarmkanaal is meestal snel en volledig. Piekplasmaconcentraties worden 2-12 uur na toediening bereikt. Door de anticholinerge werking hangt dit mede af van de dosering.

Na absorptie wordt amitriptyline in de lever grotendeels gedemethyleerd tot de -actieve- metaboliet nortriptyline.

De eiwitbinding van zowel amitriptyline als nortriptyline is hoog, respectievelijk ca. 94-95% en 92%.

Er bestaan grote interindividuele verschillen in plasmaconcentraties. Een duidelijke relatie tussen de amitriptyline-plasmaconcentratie en het klinisch effect is niet goed vastgesteld. In het algemeen worden voor amitriptyline plus nortriptyline therapeutische plasmaconcentraties van 0,15-0,30 mg/l opgegeven. Bij concentraties die hierboven uitgaan, is de kans op ernstige bijwerkingen groter.

Biotransformatie en Eliminatie

Amitriptyline -en ook nortriptyline- wordt in de lever geoxideerd (N-oxidatie) en gehydroxyleerd, waarbij mogelijk actieve metabolieten gevormd worden.

De plasmahalfwaardetijd van amitriptyline bedraagt 10-50 uur (gemiddeld 15 uur). De plasmahalfwaardetijd van nortriptyline varieert van 13 tot meer dan 90 uur (gemiddeld 36 uur). In geval van overdosering kunnen de plasmahalfwaardetijden aanzienlijk toenemen. Binnen 24 uur wordt 25-50% van de dosis amitriptyline in de vorm van inactieve metabolieten met de urine uitgescheiden. Slecht een klein gedeelte wordt in vrije of geconjugeerde vorm uitgescheiden in de gal met de faeces.

5.3 GEGEVENS UIT PREKLINISCH VEILIGHEIDSONDERZOEK

Hierover zijn geen gegevens bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 LIJST VAN HULPSTOFFEN

De 10 mg tabletten bevatten:

lactose, zetmeel, dinatriumedetaat, magnesiumstearaat, Sta-Rx, colloïdaal siliciumoxide, methylcellulose, ethylcellulose, diethylfalaat, indigotine (E132) en titaandioxide (E171).

6.2 GEVALLEN VAN ONVERENIGBAARHEID

Niet van toepassing.

6.3 HOUDBAARHEID

De houdbaarheid van de tabletten is 2 jaar bij kamertemperatuur (15-25°C) in de originele verpakking.

Indien droog en bij kamertemperatuur (15-25°C) bewaard in de originele goed gesloten verpakking zijn de tabletten houdbaar tot de op de verpakking na 'niet te gebruiken na' vermelde datum.

6.4 SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ OPSLAG

Droog en bij kamertemperatuur (15-25°C).

Geneesmiddelen buiten het bereik van kinderen bewaren.

6.5 AARD EN INHOUD VAN DE VERPAKKING

Tabletten verpakt in polypropyleen securitainers met tenminste één patiëntenbijsluiter per verpakking.

6.6 GEBRUIKSAANWIJZING/VERWERKINGSINSTRUCTIES

Geen speciale instructies

6.7 NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pharmetica B.V., Florapark 4, 2012 HK, Haarlem, Nederland

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

RVG 55187 - Amitriptyline HCl, tabletten 10 mg

8. DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE SAMENVATTING

Goedgekeurd: 19 november 1993

9. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Gedeeltelijke herziening betreft rubriek 7: 25 maart 2010

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.8: 5 juli 2010