SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Redomex 10 mg filmomhulde tabletten
Redomex 25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Redomex 10 mg filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat 10 mg amitriptyline (als 11,31 mg amitriptyline hydrochloride).

Hulpstof met bekend effect:
Elke tablet bevat 19,4 mg lactosemonohydraat, zie rubriek 4.4.

Redomex 25 mg filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat 25 mg amitriptyline (als 28,28 mg amitriptyline hydrochloride).

Hulpstof met bekend effect:
Elke tablet bevat 23,6 mg lactosemonohydraat, zie rubriek 4.4.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Redomex 10 mg filmomhulde tabletten:
Ronde, biconvexe roodbruine filmomhulde tabletten.

Redomex 25 mg filmomhulde tabletten:
Ronde, biconvexe roodbruine filmomhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Redomex is geïndiceerd voor:

- de behandeling van ernstige depressieve stoornis bij volwassenen
- de behandeling van neuropathische pijn bij volwassenen
- profylaxe van chronische spanningshoofdpijn (CTTH) bij volwassenen
- profylaxe van migraine bij volwassenen
- de behandeling van enuresis nocturna bij kinderen van 6 jaar en ouder wanneer organische pathologie is uitgesloten, waaronder spina bifida en aanverwante aandoeningen, en geen respons is behaald met alle andere behandelingen met of zonder geneesmiddel, waaronder antispasmodica of vasopressinegerelateerde middelen. Dit geneesmiddel mag enkel worden voorgeschreven door een zorgverlener met ervaring in het behandelen van aanhoudende enuresis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Niet alle doseringsschema's kunnen bereikt worden met alle farmaceutische vormen/sterktes. Voor de startdosering en alle volgende dosisverhogingen dienen de juiste formuleringen/sterktes geselecteerd te worden.

Ernstige depressieve stoornis

De startdosering dient laag te worden ingesteld en stapsgewijs te worden verhoogd, waarbij de klinische respons en eventuele uitingen van intolerantie zorgvuldig in acht dienen te worden genomen.

Volwassenen
Aanvangsdosering is 25 mg 2 maal daags (50 mg per dag). De dosis kan zo nodig om de andere dag met 25 mg verhoogd worden tot 150 mg per dag, opgesplitst in twee doses.

De onderhoudsdosis is de laagste effectieve dosis.

Oudere patiënten (> 65 jaar) en patiënten met hart- en vaatziekten
Beginnen met 10 mg – 25 mg per dag.

Afhankelijk van de individuele respons en verdraagbaarheid van de patiënt kan de dagelijkse dosis worden verhoogd tot 100 mg – 150 mg, opgesplitst in twee doses.
Voorzichtigheid is geboden bij dagelijkse doses boven 100 mg.

De onderhoudsdosis is de laagste effectieve dosis.

Pediatrische patiënten
Amitriptyline mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, aangezien de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld (zie rubriek 4.4).

Duur van de behandeling
De antidepressieve werking zet meestal na 2 - 4 weken in. Behandeling met antidepressiva is symptomatisch en moet daarom lang genoeg worden voortgezet, gewoonlijk tot 6 maanden na herstel om recidief te voorkomen.

Neuropathische pijn, profylactische behandeling van chronische spanningshoofdpijn en van migraine bij volwassenen

Patiënten moeten individueel via stapsgewijze aanpassing worden ingesteld naar de dosis die adequate analgesie met verdraagbare bijwerkingen geeft. Over het algemeen dient de laagste werkzame dosis te worden gebruikt voor de kortste duur die nodig is om de symptomen te behandelen.

Volwassenen
Aanbevolen doses zijn 25 mg – 75 mg per dag 's avonds. Voorzichtigheid is geboden bij doses boven 100 mg.

De aanvangsdosering dient 10 mg – 25 mg 's avonds te zijn. Voor zover getolereerd, kunnen doses om de 3 – 7 dagen met 10 mg – 25 mg worden verhoogd.

De dosis kan eenmaal daags worden ingenomen, of opgesplitst in twee doses. Een enkelvoudige dosis van meer dan 75 mg wordt niet aanbevolen.

Het analgetische effect wordt gewoonlijk waargenomen na 2 – 4 weken toediening.

Oudere patiënten (> 65 jaar) en patiënten met hart- en vaatziekten
Een aanvangsdosering van 10 mg – 25 mg 's avonds wordt aanbevolen.
Voorzichtigheid is geboden bij doses boven 75 mg.

Het wordt over het algemeen aangeraden om de behandeling te starten met het lagere dosisbereik dat voor volwassenen wordt aangeraden. De dosis kan worden verhoogd afhankelijk van de individuele respons van en verdraagbaarheid door de patiënt.

Pediatrische patiënten
Amitriptyline mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, aangezien de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld (zie rubriek 4.4).

Duur van de behandeling
Neuropathische pijn
De behandeling is symptomatisch en moet daarom lang genoeg worden voortgezet. Bij een groot deel van de patiënten kan een behandeling met een duur van een aantal jaren noodzakelijk zijn. Regelmatige herbeoordeling wordt aanbevolen om te bevestigen dat het voortzetten van de behandeling wenselijk blijft voor de patiënt.

Profylactische behandeling van chronische spanningshoofdpijn en van migraine bij volwassenen
De behandeling moet gedurende een passende tijdsduur worden voortgezet. Regelmatige herbeoordeling wordt aanbevolen om te bevestigen dat het voortzetten van de behandeling wenselijk blijft voor de patiënt.

Enuresis nocturna

Pediatrische patiënten
De aanbevolen dosering voor:

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

De dosis dient geleidelijk te worden verhoogd.

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

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

Duur van de behandeling
De maximale duur van een behandelingscyclus mag de 3 maanden niet overschrijden.

Als er herhaalde cycli met amitriptyline nodig zijn, dient er elke 3 maanden een medische beoordeling te worden uitgevoerd.

Wanneer de behandeling wordt beëindigd, dient amitriptyline geleidelijk te worden afgebouwd.

Bijzondere populaties

Verminderde nierfunctie
Dit geneesmiddel kan met de gebruikelijke doseringen aan patiënten met nierfalen worden toegediend.

Verminderde leverfunctie
Voorzichtig doseren. Het advies is een bepaling van de serumconcentratie te doen, indien mogelijk.

Cytochroom-P450-remmers van CYP2D6
Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt dient een lagere dosis amitriptyline te worden overwogen als een sterke CYP2D6-remmer (zoals bupropion, kinidine, fluoxetine, paroxetine) aan de behandeling met amitriptyline wordt toegevoegd (zie rubriek 4.5).

Bekende trage metaboliseerders van CYP2D6 of CYP2C19
Deze patiënten kunnen een hogere plasmaconcentratie van amitriptyline en de actieve metaboliet nortriptyline hebben. Overweeg om de startdosering met 50% te verminderen.

Wijze van toediening

Redomex is bestemd voor oraal gebruik.

De tabletten moeten met water worden doorgeslikt.

Stopzetting van de behandeling

Bij het stoppen van de behandeling dient het geneesmiddel geleidelijk te worden afgebouwd over een periode van enkele weken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Recent myocardinfarct. Enige mate van cardiaal blok of hartritmestoornissen en coronaire insufficiëntie.

Gelijktijdige behandeling met MAO-remmers (monoamine-oxidaseremmers) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
Gelijktijdige toediening van amitriptyline en MAO-remmers kan het serotoninesyndroom veroorzaken (een combinatie van symptomen, waaronder mogelijke agitatie, verwarring, tremor, myoclonus en hyperthermie).

Behandeling met amitriptyline mag worden gestart 14 dagen na het staken van de behandeling met irreversibele niet-selectieve MAO-remmers en minimaal één dag na het staken van de behandeling met het reversibele moclobemide. Behandeling met MAO-remmers mag pas 14 dagen na het staken van amitriptyline worden gestart.

Ernstige leveraandoening.

Bij kinderen jonger dan 6 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hartritmestoornissen en ernstige hypotensie zijn waarschijnlijk bij hoge dosering. Ze kunnen zich ook voordoen bij patiënten met een reeds bestaande hartaandoening die een normale dosering innemen.

Verlenging van het QT-interval

Na het in de handel brengen werden er gevallen van verlenging van het QT-interval en aritmie gemeld. Er is voorzichtigheid geboden bij patiënten met significante bradycardie, patiënten met ongecompenseerd hartfalen of patiënten die gelijktijdig QT-verlengende geneesmiddelen nemen. Het is bekend dat verstoringen in de elektrolytenbalans (hypokaliëmie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie) het risico op pro-aritmie doen toenemen.

Anesthetica kunnen het risico op aritmieën en hypotensie verhogen bij gelijktijdig gebruik met tri-/tetracyclische antidepressiva. Zo mogelijk wordt dit geneesmiddel enkele dagen voor een operatie gestaakt. In het geval van een spoedoperatie, dient de anesthesist te worden ingelicht dat de patiënt hiermee wordt behandeld.

Grote voorzichtigheid is geboden als amitriptyline wordt toegediend aan patiënten met hyperthyreoïdie of aan patiënten die worden behandeld met schildkliermedicatie, omdat hartritmestoornissen zich kunnen ontwikkelen.

Oudere patiënten zijn vaak gevoeliger voor orthostatische hypotensie.

Voorzichtigheid is geboden bij toedienen van dit geneesmiddel aan patiënten met convulsieve aandoeningen, urineretentie, prostaathypertrofie, hyperthyreoïdie, paranoïde symptomen en gevorderde lever- of hart- en vaatziekten, pylorusstenose en paralytische ileus.

Bij patiënten met een zeldzame oogaandoening als een ondiepe voorste oogkamer of een nauwe ooghoek, kan een aanval van acuut glaucoom uitgelokt worden door dilatatie van de pupil.

Suïcide/suïcidale gedachten
Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcide gerelateerde voorvallen). 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. De algemene klinische ervaring is dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.
Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde voorvallen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale gedachten 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 placebogecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag aan bij patiënten jonger dan 25 jaar bij het gebruik van antidepressiva vergeleken met placebo.
Patiënten, en in het bijzonder hoog-risicopatiënten, dienen nauwkeurig gemonitord te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Bij een manisch-depressieve patiënt kan een verschuiving naar een manische fase optreden. Mocht de patiënt in een manische fase komen, dan dient de behandeling met amitriptyline te worden stopgezet.

Serotoninesyndroom
Gelijktijdige toediening van tricyclische antidepressiva, met inbegrip van amitriptyline en andere serotonerge middelen zoals MAO-remmers (zie rubriek 4.3), tramadol of buprenorfine, kan leiden tot het serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening (zie rubriek 4.5).
Indien gelijktijdige behandeling met andere serotonerge middelen met uitzondering van MAO-remmers (zie rubriek 4.3) klinisch noodzakelijk is, wordt nauwgezette observatie van de patiënt geadviseerd, vooral tijdens het instellen van de behandeling en bij dosisverhogingen.
Symptomen van het serotoninesyndroom kunnen bestaan uit veranderingen in de geestelijke toestand, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen.
Wanneer het serotoninesyndroom wordt vermoed, moet afhankelijk van de ernst van de symptomen een dosisverlaging of stopzetting van de behandeling worden overwogen.

Ernstige huidreacties
Ernstige bijwerkingen van de huid (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR's), waaronder geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld in verband met de behandeling met amitriptyline. De meeste van deze reacties traden op binnen 2 tot 6 weken.
Bij het voorschrijven moeten patiënten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Als zich tekenen en symptomen voordoen die op deze reacties wijzen, moet Redomex onmiddellijk worden gestopt, mag de behandeling met Redomex bij deze patiënt op geen enkel moment worden hervat en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien van toepassing).

Zoals beschreven voor andere psychotropen, kan amitriptyline de insuline- en glucoserespons beïnvloeden, waardoor aanpassing van de antidiabetische medicatie bij diabetische patiënten nodig kan zijn; ook de depressie zelf kan de glucosebalans van een patiënt beïnvloeden.

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

Abrupt afbreken van de behandeling na langdurige toediening kan ontwenningsverschijnselen veroorzaken, zoals hoofdpijn, malaise, slapeloosheid en prikkelbaarheid.

Amitriptyline dient voorzichtig te worden gebruikt in combinatie met SSRI's (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Enuresis nocturna
Er dient vóór de start van behandeling met amitriptyline een ecg te worden gemaakt om lang QT-syndroom uit te sluiten.
Amitriptyline voor enuresis dient niet te worden gecombineerd met een anticholinergicum.
Suïcidale gedachten en gedrag kunnen zich ook voordoen tijdens de vroege behandeling met antidepressiva voor aandoeningen anders dan depressie. Dezelfde voorzorgen als bij de behandeling van patiënten met depressie moeten daarom worden gevolgd bij het behandelen van patiënten met enuresis.

Pediatrische patiënten
Er zijn geen gegevens beschikbaar over de langetermijnveiligheid bij kinderen en adolescenten wat betreft groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen
De tabletten bevatten lactose en natrium.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vermogen van amitriptyline om andere geneesmiddelen te beïnvloeden

Gecontra-indiceerde combinaties

MAO-remmers (niet-selectieve en selectieve A (moclobemide) en B (selegiline)): Er is een risico op “serotoninesyndroom” (zie rubriek 4.3).

Af te raden combinaties

Sympathicomimetica: Amitriptyline kan de cardiovasculaire effecten versterken van adrenaline, efedrine, isoprenaline, noradrenaline, fenylefrine en fenylpropanolamine (aanwezig in bijvoorbeeld lokale en algemene anesthetica en nasale decongestiva).

Adrenerge neuronenblokkers: Tricyclische antidepressiva kunnen de bloeddrukverlagende werking van centraal werkende antihypertensiva zoals guanethidine, betanidine, reserpine, methyldopa en clonidine verminderen. Het wordt aangeraden om de behandeling met alle antihypertensiva te herbeoordelen tijdens de behandeling met tricyclische antidepressiva.

Anticholinergica: Tricyclische antidepressiva kunnen het effect van deze geneesmiddelen op het oog, het centraal zenuwstelsel, de darmen en de blaas versterken; gelijktijdig gebruik dient vermeden te worden in verband met een verhoogd risico op paralytische ileus, hyperpyrexie, enz.

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen: Onder andere antiaritmica, zoals kinidine, de antihistaminica astemizol en terfenadine, bepaalde antipsychotica (vooral pimozide en sertindol), cisapride, halofantrine en sotalol, kunnen de kans op ventriculaire aritmieën verhogen bij gelijktijdig gebruik met tricyclische antidepressiva.
Wees voorzichtig bij het gelijktijdig gebruik van amitriptyline en methadon als gevolg van een mogelijkheid van additieve effecten op het QT-interval en een verhoogd risico op ernstige cardiovasculaire effecten.
Voorzichtigheid is ook geboden bij het gelijktijdig toedienen van amitriptyline en diuretica die hypokaliëmie induceren (bv. furosemide).

Thioridazine: Gelijktijdig toedienen van amitriptyline en thioridazine (een CYP2D6-substraat) moet worden vermeden vanwege de remming van het metabolisme van thioridazine en het bijgevolg verhoogd risico op cardiale bijwerkingen.

Tramadol: Gelijktijdig gebruik van tramadol (een CYP2D6-substraat) en tricyclische antidepressiva (TCA’s), zoals amitriptyline verhoogt het risico op toevallen en serotoninesyndroom. Daarnaast kan deze combinatie het metabolisme van tramadol naar de actieve metaboliet remmen.

Antifungale geneesmiddelen: Bij onder andere fluconazol (CYP2C9-remmer) en terbinafine (CYP2D6-remmer) werd waargenomen dat ze de serumspiegels van amitriptyline en nortriptyline en de bijhorende toxiciteit verhogen. Syncope en torsade de pointes hebben zich voorgedaan.

Combinaties die voorzorgen bij gebruik vereisen

Serotonerge geneesmiddelen zoals buprenorfine, omdat het risico op het serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, is toegenomen (zie rubriek 4.4).

CZS-depressiva: Amitriptyline kan de sedatieve effecten van alcohol, barbituraten en andere CZS-depressiva versterken.

Vermogen van andere geneesmiddelen om amitriptyline te beïnvloeden

Tricyclische antidepressiva (TCA) waaronder amitriptyline worden voornamelijk gemetaboliseerd door de hepatische cytochroom-P450-isozymen CYP2D6 en CYP2C19; deze zijn polymorf in de populatie. Andere isozymen die zijn betrokken bij het metabolisme van amitriptyline zijn CYP3A4, CYP1A2 en CYP2C9.

CYP2D6-remmers: Het CYP2D6-isozym kan worden geremd door diverse geneesmiddelen, zoals neuroleptica, serotonine-heropnameremmers, bètablokkers en antiaritmica. Voorbeelden van sterke CYP2D6-remmers zijn onder meer bupropion, fluoxetine, paroxetine en kinidine. Deze geneesmiddelen kunnen aanzienlijke dalingen in het TCA-metabolisme veroorzaken en een duidelijke toename in de plasmaconcentraties. Overweeg om de TCA-plasmaspiegels te meten wanneer een TCA moet worden toegediend met een ander geneesmiddel dat een bekende sterke remmer van CYP2D6 is. Het kan nodig zijn om de dosis van amitriptyline aan te passen (zie rubriek 4.2).
Er is voorzichtigheid geboden in het geval van gelijktijdige toediening van amitriptyline met duloxetine, een matige CYP2D6-remmer.

Andere cytochroom-P450-remmers: Cimetidine, methylfenidaat en calciumkanaalblokkers (bijvoorbeeld diltiazem en verapamil) kunnen de plasmaspiegels van tricyclische antidepressiva en de bijgaande toxiciteit vergroten.

CYP3A4- en CYP1A2-isozymen: Deze isozymen metaboliseren amitriptyline in mindere mate. Fluvoxamine (een sterke CYP1A2-remmer) bleek echter de plasmaconcentraties van amitriptyline te verhogen en deze combinatie dient te worden vermeden. Klinisch relevante interacties zijn te verwachten bij gelijktijdig gebruik van amitriptyline en sterke CYP3A4-remmers zoals ketoconazol, itraconazol en ritonavir.

Tricyclische antidepressiva en neuroleptica: Deze geneesmiddelen remmen elkaars metabolisme; dit kan leiden tot een lagere drempel voor convulsies en toevallen. Het kan nodig zijn om de dosering van deze geneesmiddelen aan te passen.

Cytochroom-P450-inductoren: Rifampicine, fenytoïne, barbituraten, carbamazepine en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) kunnen het metabolisme van tricyclische antidepressiva verhogen en leiden tot lagere plasmaspiegels van tricyclische antidepressiva en verminderde reactie op antidepressiva.

Ethanol: In aanwezigheid van ethanol namen de vrije plasmaconcentraties van amitriptyline en nortriptyline toe.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is slechts een beperkte hoeveelheid klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van amitriptyline bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).
Amitriptyline wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met amitriptyline noodzakelijk maakt en pas na zorgvuldige afweging van de risico/baten.

Bij chronisch gebruik en na toediening in de laatste weken van de zwangerschap kunnen neonatale ontwenningsverschijnselen optreden. Dit omvat o.a. prikkelbaarheid, hypertonie, tremor, onregelmatige ademhaling, slecht drinken en hevig huilen en mogelijk anticholinerge verschijnselen (urineretentie, constipatie).

Borstvoeding

Amitriptyline en zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk (overeenkomend met 0,6%–1% van de maternale dosis). Risico voor de pasgeborene/zuigeling kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Redomex moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Amitriptyline verminderde het aantal zwangerschappen bij ratten (zie rubriek 5.3).
Er zijn geen gegevens over de effecten van amitriptyline op de menselijke vruchtbaarheid beschikbaar.

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

Amitriptyline is een sederend geneesmiddel.
Patiënten die worden behandeld met psychotropen kunnen een verslechtering in waakzaamheid en concentratie verwachten en dienen te worden gewaarschuwd voor het potentiële risico dat hun rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken wordt beïnvloed. Deze bijwerkingen kunnen worden vergroot door het gelijktijdig gebruik van alcohol.

4.8 Bijwerkingen

Amitriptyline kan vergelijkbare bijwerkingen veroorzaken als andere tricyclische antidepressiva. Enkele van de hieronder vermelde bijwerkingen (zoals hoofdpijn, tremor, concentratiestoornis, obstipatie en verminderd libido) kunnen ook symptomen zijn van een depressie en nemen vaak af op het moment dat de depressieve toestand van de patiënt verbetert.

Ernstige bijwerkingen van de huid *(severe cutaneous adverse reactions*, SCAR's), waaronder geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), zijn gemeld in verband met amitriptyline (zie rubriek 4.4).

In de onderstaande lijst is de volgende conventie gebruikt:
MedDRA systeem/orgaanklasse en voorkeursterm;
Zeer vaak (> 1/10);
Vaak (> 1/100, < 1/10);
Soms (> 1/1.000, < 1/100):
Zelden (> 1/10.000, < 1/1.000);
Zeer zelden (< 1/10.000);
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA SOC	Frequentie	Voorkeursterm
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Beenmergdepressie, agranulocytose, leukopenie, eosinofilie, trombocytopenie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden	Verminderde eetlust
	Niet bekend	Anorexie, verhoging of verlaging van bloedsuikerspiegel
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Agressie
	Vaak	Verwardheid, verminderd libido, onrust
	Soms	Hypomanie, manie, angst, slapeloosheid, nachtmerrie
	Zelden	Delirium (bij oudere patiënten), hallucinatie, suïcidale gedachten of suïcidaal gedrag*
	Niet bekend	Paranoia
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Slaperigheid, tremor, duizeligheid, hoofdpijn, sufheid, spraakaandoening (dysartrie)
	Vaak	Concentratiestoornis, dysgeusie, paresthesie, ataxie.
	Soms	Convulsie.
	Zeer zelden	Acathisie, polyneuropathie.
	Niet bekend	Extrapiramidale stoornis, serotoninesyndroom**.
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Accommodatiestoornis
	Vaak	Mydriasis
	Zeer zelden	Acuut glaucoom
	Niet bekend	Droge ogen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen	Zeer vaak	Hartkloppingen, tachycardie
	Vaak	Atrioventriculair blok, bundeltakblok
	Soms	Flauwvallen, verergering van hartfalen
	Zelden	Aritmie
	Zeer zelden	Cardiomyopathieën, torsade de pointes
	Niet bekend	Overgevoeligheidsmyocarditis
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Orthostatische hypotensie
	Soms	Hypertensie
	Niet bekend	Hyperthermie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Verstopte neus
	Zeer zelden	Allergische ontsteking van respectievelijk de longblaasjes en het longweefsel (alveolitis, syndroom van Löffler)
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Droge mond, constipatie, misselijkheid
	Soms	Diarree, braken, tongoedeem
	Zelden	Speekselkliervergroting, paralytische ileus

Lever- en galaandoeningen	Zelden	Geelzucht
	Soms	Leverinsufficiëntie (bv. cholestatische leverziekte)
	Niet bekend	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Hyperhidrose
	Soms	Uitslag, urticaria, gezichtsoedeem
	Zelden	Alopecia, lichtgevoeligheidsreactie
	Niet bekend	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Mictiestoornissen
	Soms	Urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Erectiestoornis
	Soms	Galactorroe
	Zelden	Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Vaak	Vermoeidheid, dorst
	Zelden	Koorts
Onderzoeken	Zeer vaak	Gewichtstoename
	Vaak	Afwijkend elektrocardiogram, QT-verlenging op elektrocardiogram, QRS- complex verlengd op elektrocardiogram, hyponatriëmie
	Soms	Verhoogde intraoculaire druk
	Zelden	Gewichtsverlies, afwijkende leverfunctietest, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogde transaminasen

*Er zijn gevallen van suïcidale gedachten of suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met amitriptyline of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).
** Dit voorval is gemeld voor serotonerge geneesmiddelen zoals de therapeutische klasse van tricyclische antidepressiva (zie rubriek 4.4 en 4.5).

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.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Anticholinerge symptomen: mydriasis, tachycardie, urineretentie, droge slijmvliezen, verminderde darmmotiliteit, convulsies, koorts, plotseling optreden van CZS-depressie, verlaagd bewustzijn ontwikkelend tot coma, ademhalingsdepressie.

Cardiale symptomen: aritmieën (ventriculaire tachycardie, torsade de pointes, ventriculaire fibrillatie); ecg vertoont vaak een verlengd PR-interval, verbreding van het QRS-complex, QT-verlenging, T-golf-vervlakking of -inversie, ST-segment-depressie, en verschillende gradaties van hartblok wat zich kan ontwikkelen tot een hartstilstand; verbreding van het QRS-complex komt vaak goed overeen met de ernst van de toxiciteit na een acute overdosis; hartfalen, hypotensie, cardiogene shock; metabole acidose en hypokaliëmie, hyponatriëmie. Tijdens post-marketingsurveillance en in de literatuur zijn gevallen gemeld waarbij het Brugada-syndroom aan het licht is gekomen en zijn Brugada-ECG-patronen (BEP) gezien bij overdosering met amitriptyline.

Bij een volwassene kan inname van 750 mg of meer ernstige toxiciteit tot gevolg hebben. De effecten van een overdosis worden versterkt door gelijktijdig gebruik van alcohol en andere psychotropen. Er is aanzienlijke individuele variabiliteit in respons op een overdosis. Overdosering met amitriptyline bij kinderen kan ernstige gevolgen hebben. Kinderen zijn met name gevoelig voor coma, cardiotoxiciteit, ademhalingsdepressie, toevallen en hyponatriëmie, lethargie, sinustachycardie, sufheid, misselijkheid, braken en hyperglykemie.

Bij het ontwaken kan men mogelijk verwarring, agitatie, hallucinaties en ataxie ervaren.

Behandeling
1. Opname in het ziekenhuis (afdeling intensieve zorg) indien nodig. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend.
2. Zo nodig LAC's (luchtweg, ademhaling en circulatie) beoordelen en behandelen. Leg een intraveneuze lijn aan. Nauwlettend toezicht, zelfs in ogenschijnlijk eenvoudige gevallen.
3. Onderzoek op klinische kenmerken. Controleer ureum en elektrolyten - let op laag kalium en controleer urineproductie. Controleer arteriële bloedgassen - let op acidose. Neem een elektrocardiogram op - let op QRS>0,16 seconden
4. Geen flumazenil toedienen om benzodiazepine toxiciteit in gemengde overdoses terug te draaien.
5. Overweeg een maagspoeling alleen als dit binnen één uur na een mogelijke fatale overdosis kan worden uitgevoerd.
6. Geef 50 g geactiveerde kool als dit binnen één uur na het innemen kan worden toegediend.
7. De doorgankelijkheid van de luchtwegen wordt indien nodig gehandhaafd door intubatie. Behandeling met een ademhalingsapparaat wordt geadviseerd om mogelijke ademstilstand te voorkomen. Doorlopende ecg-bewaking van de hartfunctie gedurende 3-5 dagen. Besluit tot behandeling van de volgende zaken worden op individuele basis genomen:
- Brede QRS-intervallen, hartfalen en ventriculaire aritmieën
- Circulatoir falen
- Hypotensie
- Hyperthermie
- Convulsies
- Metabole acidose.
8. Onrust en convulsies kunnen behandeld worden met diazepam.
9. Patiënten die tekenen van toxiciteit vertonen moeten ten minste 12 uur worden opgevolgd.
10. Opvolging van rhabdomyolyse als de patient gedurende lange tijd bewusteloos is geweest.
11. Aangezien overdosering vaak opzettelijk is, kunnen patienten op een andere manier proberen suicide te plegen gedurende de herstelfase. Overlijden door opzettelijke of onopzettelijke overdosering zijn met deze geneesmiddelklasse voorgekomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antidepressiva – Niet-selectieve monoamineheropnameremmer (tricyclisch antidepressivum)
ATC-code: N 06 AA 09

Werkingsmechanisme

Amitriptyline is een tricyclisch antidepressivum en een analgeticum. Het heeft anticholinerge en sederende eigenschappen. Het voorkomt de heropname en daardoor het inactiveren van noradrenaline en van serotonine in de zenuweinden. Het voorkomen van de heropname van deze monoamineneurotransmitters versterkt de werking ervan in de hersenen. Dit schijnt verband te houden met de antidepressieve activiteit.

Het werkingsmechanisme omvat tevens ionenkanaalblokkerende effecten op het natrium-, kalium- en NMDA-kanaal op zowel centraal niveau als in het ruggenmerg. De effecten op noradrenaline, natrium en NMDA zijn mechanismen waarvan bekend is dat ze een rol spelen bij het onder controle brengen van neuropathische pijn, profylaxe van chronische spanningshoofdpijn en profylaxe van migraine. Het pijnstillende effect van amitriptyline is niet gekoppeld aan de antidepressieve eigenschappen.

Tricyclische antidepressiva hebben in verschillende mate affiniteit voor muscarine- en histamine H1-receptoren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van amitriptyline is aangetoond voor de behandeling van de volgende indicaties bij volwassenen:

- Ernstige depressieve stoornis
- Neuropathische pijn
- Profylaxe van chronische spanningshoofdpijn
- Profylaxe van migraine

De werkzaamheid en veiligheid van amitriptyline is aangetoond voor de behandeling van enuresis nocturna bij kinderen van 6 jaar en ouder (zie rubriek 4.1).

De aanbevolen doseringen staan in rubriek 4.2. Voor de behandeling van depressie zijn in het ziekenhuis doses tot 200 mg per dag en, in sommige gevallen, tot 300 mg per dag gebruikt bij patiënten met ernstige depressie.

De antidepressieve en analgetische effecten zetten meestal na 2–4 weken in; de kalmerende werking is niet vertraagd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

Het ogenschijnlijke distributievolume $(V_d)_\beta$ geschat na intraveneuze toediening is 1221 l±280 l; bereik 769–1702 l (16±3 l/kg).
Plasma-eiwitbinding is ongeveer 95%.
Amitriptyline en de belangrijkste metaboliet nortriptyline passeren de placentabarrière.

Amitriptyline en nortriptyline worden in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk van borstvoeding gevende moeders. De melkconcentratie/plasmaconcentratie-verhouding bij vrouwen is ongeveer 1:1. De geschatte dagelijkse blootstelling (aan amitriptyline en nortriptyline) van zuigelingen komt overeen met ongeveer 2% van de gewichtsgerelateerde dosis bij de moeder (in mg/kg) (zie rubriek 4.6).

Biotransformatie

Het metabolisme van amitriptyline verloopt *in vitro* voornamelijk via demethylatie (CYP2C19, CYP3A4) en hydroxylatie (CYP2D6), gevolgd door conjugatie met glucuronzuur. Andere isozymen die een rol spelen zijn CYP1A2 en CYP2C9. Het metabolisme kan worden beïnvloed door genetisch polymorfisme. De belangrijkste actieve metaboliet is het secundair amine, nortriptyline.
Nortriptyline is een meer potente remmer van de heropname van noradrenaline dan die van serotonine, amitriptyline remt de heropname van beide stoffen even sterk. Andere metabolieten zoals cis- en trans-10-hydroxyamitriptyline en cis- en trans-10-hydroxynortriptyline hebben een vergelijkbaar profiel als nortriptyline, echter aanzienlijk zwakker. Demethylnortriptyline en amitriptyline-N-oxide zijn alleen in kleine hoeveelheden aanwezig in het plasma; de laatstgenoemde is zo goed als inactief. Alle metabolieten zijn minder anticholinerg dan amitriptyline en nortriptyline. De hoeveelheid totale 10-hydroxynortriptyline is het meest aanwezig in het plasma, maar de meeste metabolieten zijn geconjugeerd.

Eliminatie

De eliminatie-halfwaardetijd ($t_{½\,\beta}$) voor amitriptyline na orale toediening is ongeveer 25 uur (24,65±6,31 uur; bereik 16,49–40,36 uur). De gemiddelde systemische klaring (Cl_s) is 39,24±10,18 l/uur; bereik 24,53–53,73 l/uur.

De excretie vindt voornamelijk plaats via de urine. De renale eliminatie van onveranderd amitriptyline is niet significant (ongeveer 2%).

Het dynamisch evenwicht van plasmaniveaus van amitriptyline en nortriptyline worden bij de meeste patiënten bereikt binnen een week. Tijdens een conventionele behandeling met 3 tabletten per dag, bevatten de plasmaniveaus in een dynamisch evenwicht gedurende een etmaal ongeveer gelijke hoeveelheden amitriptyline en nortriptyline.

Oudere patiënten
Langere halfwaardetijden en verminderde orale klaring(Cl_o) ten gevolge van een verminderd metabolisme zijn aangetoond bij ouderen.

Verminderde leverfunctie
Hepatische aandoeningen kunnen de hepatische extractie verminderen wat kan leiden tot hogere plasmaniveaus. Voorzichtigheid is geboden bij de dosering van deze patiënten (zie rubriek 4.2).

Verminderde nierfunctie
Nierfalen heeft geen invloed op de kinetiek.

Polymorfismen

Het metabolisme kan worden beïnvloed door genetisch polymorfisme (CYP2D6 en CYP2C19) (zie rubriek 4.2).

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De plasmaconcentraties van amitriptyline en nortriptyline verschillen sterk tussen individuele personen en er is geen eenvoudig verband met therapeutische respons vastgesteld.
De therapeutische plasmaconcentratie bij ernstige depressie is 80–200 ng/ml (≈ 280–700 nmol/l) (voor amitriptyline + nortriptyline).
Plasmaconcentraties boven de 300–400 ng/ml worden geassocieerd met een verhoogd risico op een verstoring van hartgeleiding wat betreft een verlengd QRS-complex of AV-blok.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Amitriptyline remt in het bovenste micromolaire bereik van de therapeutische plasmaconcentraties ionenkanalen die verantwoordelijk zijn voor cardiale repolarisatie (hERG-kanalen). Amitriptyline kan daarom het risico op hartritmestoornissen verhogen (zie rubriek 4.4).

Het genotoxisch potentieel van amitriptyline is onderzocht in diverse *in vitro*- en *in vivo*-studies. Hoewel deze onderzoeken gedeeltelijk tegenstrijdige resultaten toonden, kan met name de mogelijkheid om chromosomale afwijkingen te veroorzaken niet worden uitgesloten. Langetermijncarcinogeniteitsstudies zijn niet uitgevoerd.

In reproductiestudies werden geen teratogene effecten waargenomen bij muizen, ratten of konijnen wanneer amitriptyline oraal werd toegediend met een dosis van 2-40 mg/kg/dag (tot 13 keer de maximaal bij mensen aanbevolen dosis amitriptyline van 150 mg/dag of 3 mg/kg/dag bij een patiënt van 50 kg). Literatuurgegevens suggereerden echter een risico op misvormingen en vertragingen in de botvorming van muizen, hamsters, ratten en konijnen bij 9-33 keer de maximaal aanbevolen dosis. Er was een mogelijk verband met een effect op de vruchtbaarheid bij ratten, namelijk een lager aantal zwangerschappen. De reden voor het effect op de vruchtbaarheid is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern: Maïszetmeel, lactosemonohydraat, colloïdaal gehydrateerd silicium, microkristallijne cellulose, copovidone, natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat.

Omhulling: Macrogol 400.
Kleurstof: Opadry OY-S-9470 roodbruin (E172; E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 mg: 50 tabletten en 100 tabletten in een Hoge Dichtheid Polyethyleen (HDPE) tablettencontainer.

25 mg: 30 tabletten, 50 tabletten, 100 tabletten en 250 tabletten in een Hoge Dichtheid Polyethyleen (HDPE) tablettencontainer.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Lundbeck n.v.
Stephanie Square Centre
Louizalaan 65/11
1050 Brussel

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

Redomex 10 mg filmomhulde tabletten: BE048736
Redomex 25 mg filmomhulde tabletten: BE048465

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 oktober 1966
Datum van laatste verlenging: 20 november 2009

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

Herzieningsdatum: 12/2024
Goedkeuringsdatum: 02/2025