

Bijlage III

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

Opmerking:

Deze productinformatie is het resultaat van de referentieprocedure waarop de beslissing van deze Commissie betrekking heeft.

De productinformatie kan vervolgens worden bijgewerkt door de bevoegde instanties van de lidstaat, in overleg met de referentielidstaat, waar van toepassing, in overeenstemming met de procedures vastgelegd in Hoofdstuk 4 van Titel III van Richtlijn 2001/83/EG.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Saroten en verwante namen 25 mg, capsules met verlengde afgifte, hard
Saroten en verwante namen 50 mg, capsules met verlengde afgifte, hard
Saroten en verwante namen 75 mg, tablet met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[nationaal te implementeren]

3. FARMACEUTISCHE VORM

[nationaal te implementeren]

<[Saroten en verwante namen 75 mg, tablet met gereguleerde afgifte]
De tablet kan worden verdeeld in 3 gelijke doses.>

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Saroten en verwante namen 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 vasopressineregelateerde 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/sterkten geselecteerd te worden.

Ernstige depressieve stoornis

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

Volwassenen

Aanvangsdosering is 50 mg per dag 's avonds. Na 1 week kan de dosis zo nodig met 25 mg of 50 mg verhoogd worden tot 150 mg per dag.

De onderhoudsdosis is de laagste effectieve dosis.

<[Saroten en verwante namen 75 mg, tablet met gereguleerde afgifte]

De tablet Saroten en verwante namen 75 mg kan door middel van de twee breuklijnen in drie delen worden gebroken. De dosis kan daarom in stappen van 25 mg amitriptylinehydrochloride worden verhoogd>.

Oudere patiënten (> 65 jaar) en patiënten met hart- en vaatziekten

Aanvangsdosering is 25 mg 's avonds.

Afhankelijk van de individuele respons van en verdraagbaarheid door de patiënt kan de dagelijkse dosis worden verhoogd tot 100 mg–150 mg.

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 in de leeftijd tot 18 jaar. De veiligheid en werkzaamheid zijn niet 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 een terugval te voorkomen.

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

Patiënten dienen individueel via stapsgewijze aanpassing van de dosis te worden ingesteld op 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

De aanvangsdosering dient 10 mg–25 mg 's avonds te zijn.

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

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 voor een geschikte periode 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: 10 mg–20 mg. Voor deze leeftijdsgroep dient een beter passende doseringsvorm gebruikt te worden
- kinderen van 11 jaar en ouder: 25 mg–50 mg per dag.

De dosis dient geleidelijk te worden verhoogd.

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

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

Duur van de behandeling

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

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

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

Speciale 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 slechte metaboliseerders van CYP2D6 of CYP2C19

Deze patiënten kunnen een hogere plasmaconcentratie van amitriptyline en het actieve metaboliet nortriptyline hebben. Overweeg om de startdosering met 50% te verminderen.

Wijze van toediening

Saroten en verwante namen is voor oraal gebruik.

<[Saroten en verwante namen, capsules met verlengde afgifte, hard]

De capsules dienen te worden ingenomen met water, met of zonder voedsel. Indien nodig kunnen de capsules worden geopend en de inhoud, korrels, met een koude drank of yoghurt worden ingenomen. De korrels mogen niet worden gekauwd.>

Saroten Retard tabletten 75 mg, tablet met gereguleerde afgifte, zijn tabletten die door middel van twee breuklijnen deelbaar zijn. Door de breuklijn kan het tablet met gereguleerde afgifte in 3 delen

worden gebroken. De delen die nog niet nodig zijn kunnen worden bewaard in het vakje van het tabletdoosje (onder het schuifdekseltje) tot de volgende toediening. De tabletten worden, zonder kauwen, ingenomen met of zonder voedsel.

Staken 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 myocardiinfarct. 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 reeds bestaande hartaandoening die een normale dosering nemen.

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 geprovoceerd worden door dilatatie van de pupil.

Suïcide/suïcidedgedachten

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidedgedachten, 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 suïcidedgedachten vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidedgedachten 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 bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

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 suïcidedgedachten 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.

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 onttrekkingsverschijnselen 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 langetermijnveiligheids bij kinderen en adolescenten wat betreft groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling (zie rubriek 4.2).

<[Saroten en verwante namen capsules met verlengde afgifte, hard]

Hulpstoffen

De korrels in de capsule bevatten sucrose.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.>

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 bestaat 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 neuronenvlokkers: 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), 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 hyperkaliëmie induceren (bijv. 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 het actieve metaboliet remmen en daardoor de tramadolconcentraties verhogen wat kan leiden tot opioïde toxiciteit.

Antifungale geneesmiddelen: Onder andere fluconazol en terbinafine verhogen de serumspiegel van tricyclische middelen en bijgaande toxiciteit. Syncope en torsade de pointes zijn voorgevallen.

Combinaties die voorzorgen bij gebruik vereisen

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-isozyemen CYP2D6 en CYP2C19; deze zijn polymorf in de populatie. Andere isozyemen 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 remmer van CYP2D6 is. Het kan nodig zijn om de dosis van amitriptyline aan te passen (zie rubriek 4.2).

Andere cytochroom-P450-remmers: Cimetidine, methylfenidaat en calciumkanaalblokkers (bijvoorbeeld diltiazem en verapamil) kunnen de plasmaspiegels van tricyclische antidepressiva en de bijgaande toxiciteit vergroten. Het is waargenomen dat antifungale geneesmiddelen, zoals fluconazol (een CYP2C9-remmer) en terbinafine (een CYP2D6-remmer) de serumspiegels van amitriptyline en nortriptyline verhogen.

CYP3A4- en CYP1A2-isozyemen: Deze isozyemen 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: Orale anticonceptiva, 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.

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 hard 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 pasgeborenen/zuigeling kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met {fantasiennaam} 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 psychotropica 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 genoemde bijwerkingen (zoals hoofdpijn, tremor, concentratiestoornis, constipatie en verminderd libido) kunnen ook symptomen zijn van een depressie en nemen vaak af op het moment dat de depressieve toestand van een patiënt verbetert.

In onderstaande tabel wordt 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	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 (bij schizofrene patiënten), suïcidegedachten of suïcidaal gedrag*
	Niet bekend	Paranoïa
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
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Accommodatiestoornis
	Vaak	Mydriasis
	Zeer zelden	Acuut glaucoom
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen	Zeer vaak	Hartkloppingen, tachycardie
	Vaak	Atrioventriculair blok, bundeltakblok
	Soms	Flauwvallen, verergering van hartfalen
	Zelden	Aritmie
	Zeer zelden	Cardiomyopathie, 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 van het longweefsel (alveolitis, syndroom van Löffler)
Maag- darmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Droge mond, constipatie, misselijkheid
	Soms	Diarree, braken, tongoedeem
	Zelden	Speekselkliervergroting, paralytische ileus
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Geelzucht
	Soms	Leverinsufficiëntie (bijv. cholestatische leverziekte)
	Niet bekend	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Hyperhidrose
	Soms	Uitslag, urticaria, gezichtsoedeem
	Zelden	Alopecia, lichtgevoeligheidsreactie
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Mictiestoornissen
	Soms	Urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Erectiestoornis
	Soms	Galactorroe
	Zelden	Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid, dorst
	Zelden	Koorts
Onderzoeken	Zeer vaak	Gewicht verhoogd
	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 suïcidegedachten en suïcidaal gedrag gemeld tijdens behandeling met amitriptyline of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

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 het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

Anticholinerge symptomen: mydriasis, tachycardie, urineretentie, droge slijmvliezen, verminderde darmmotiliteit, convulsies, koorts, plotseling optreden van CZS-depressie, verlaagd bewustzijn ontwikkeld 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; er bestaat vaak een duidelijke correlatie tussen verbreding van het QRS-complex en de ernst van de toxiciteit na een acute overdosis; hartfalen, hypotensie, cardiogene shock; metabole acidose en hypokaliëmie.

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. Kinderen zijn met name gevoelig voor cardiotoxiciteit en toevallen.

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

Behandeling

1. Opname in het ziekenhuis (intensivere afdeling) 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 electrocardiogram op - let op QRS >0,16 seconden.
4. Bij gemengde overdoses geen flumazenil toedienen om benzodiazepinetoxiciteit 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 besloten:
 - Brede QRS-intervallen, hartfalen en ventriculaire aritmieën
 - Circulatorisch 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 geneesmiddelen groep voorgekomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: 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 enkel 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

<[Saroten en verwante namen, capsules met verlengde afgifte, hard]

Filmomhulde tabletten

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

Capsules met verlengde afgifte, hard

In tegenstelling tot de scherpe initiële piek in de serumconcentratiecurven bij een tablet, gaan de curven na toediening van een capsule langzaam omhoog tot een plateau niveau, met een lagere concentratie dan de piek van de tabletcurven ($t_{\max} = 7,1 \pm 1,9$ uur; bereik 2,0–10,0 uur). Na orale toediening van 50 mg is de gemiddelde $C_{\max}$ 21,5 $\pm$ 9,0 ng/ml; bereik 13,2–35,8 ng/ml (77,5 $\pm$ 32,4 nmol/l) >.

<[Saroten en verwante namen 75 mg, tablet met gereguleerde afgifte]

In tegenstelling tot de serumconcentratiecurven van de tablet, die een duidelijke eerste piek tonen, stijgen de curven voor tabletten met gereguleerde afgifte langzaam naar een plateau niveau met lagere concentraties dan de piek van de tabletcurven. De maximale plasmaconcentratie wordt na 1 tot 5 (-8) uur bereikt.

De systemische biologische beschikbaarheid is ongeveer 50% van de intraveneuze injectie.>

Distributie

Het ogenschijnlijke distributievolume (V_d) $_{\beta}$ geschat na intraveneuze toediening is 1221 l $\pm$ 280 l; bereik 769–1702 l (16 $\pm$ 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 gewichtsgelateerde 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 genetische polymorfismen. De belangrijkste actieve metaboliet is de secundaire amine, nortriptyline.

Nortriptyline is een potentere 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 aan 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 ($t_{1/2}$) $_{\beta}$ voor amitriptyline na orale toediening is ongeveer 25 uur (24,65 $\pm$ 6,31 uur; bereik 16,49–40,36 uur). De gemiddelde systemische klaring (Cl_s) is 39,24 $\pm$ 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.

<[Saroten en verwante namen, capsules met verlengde afgifte, hard]

Indien de capsules met verlengde afgifte in de avond worden toegediend, is de concentratie van amitriptyline laag in de nacht het hoogst en neemt de concentratie af gedurende de dag, terwijl de concentratie van nortriptyline gedurende een etmaal gelijk is en dus overdag overheerst.>

<[Saroten en verwante namen 75 mg, tablet met gereguleerde afgifte]

Indien de capsules met gereguleerde afgifte in de avond worden toegediend, is de concentratie van amitriptyline laag in de nacht het hoogst en neemt de concentratie af gedurende de dag, terwijl de concentratie van nortriptyline gedurende een etmaal gelijk is en dus overdag overheerst.>

Ouderen

Langere halfwaardetijden en een 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 genetische polymorfismen (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 voor ernstige depressieve stoornis is 80–200 ng/ml ($\approx$ 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 remde 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 genotoxische 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. Langetermijn carcinogeniteitsstudies 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 verbening 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

[nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[nationaal te implementeren]

6.5. Aard en inhoud van de verpakking <en speciale benodigdheden voor gebruik, toediening of implantatie>

[nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[nationaal te implementeren]

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Saroten en verwante namen 10, mg filmomhulde tabletten
Saroten en verwante namen 25, mg filmomhulde tabletten
Saroten en verwante namen 50, mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[nationaal te implementeren]

3. FARMACEUTISCHE VORM

[nationaal te implementeren]

<[Saroten en verwante namen 50 mg filmomhulde tabletten]
De tablet kan in 4 gelijke doses worden verdeeld.>

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Saroten en verwante namen 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/sterkten geselecteerd te worden.

Ernstige depressieve stoornis

De startdosering dient laag te worden ingesteld en langzaam 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 in de leeftijd tot 18 jaar. De veiligheid en werkzaamheid zijn niet 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 van de dosis te worden ingesteld 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: 10–20. 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.

Speciale 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 slechte metaboliseerders van CYP2D6 of CYP2C19

Deze patiënten kunnen een hogere plasmaconcentratie van amitriptyline en het actieve metaboliet nortriptyline hebben. Overweeg om de startdosering met 50% te verminderen.

Wijze van toediening

Saroten en verwante namen is voor oraal gebruik.

<[Saroten en verwante namen 50 mg, filmomhulde tabletten]

Saroten en verwante namen 50 mg, filmomhulde tabletten zijn tabletten die door middel van drie breuklijnen deelbaar zijn. Door de breuklijn kan de tablet in 4 delen (12,5 mg/deel) worden gebroken. De delen die nog niet nodig zijn kunnen worden bewaard in het vakje van het tabletdoosje (onder het schuifdekseltje) tot de volgende toediening.

De tabletten moeten zonder kauwen 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 één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Recent myocardinfaarct. 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 reeds bestaande hartaandoening die een normale dosering nemen.

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 geprovoceerd worden door dilatatie van de pupil.

Suïcide/suïcidedachten

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidedachten, 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 suïcidedachten vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidedachten 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 suïcidedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

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 suïcidedachten 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.

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 onttrekkingsverschijnselen 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.

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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 neuronenvlokkers: 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), 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 hyperkaliëmie induceren (bijv. 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 het actieve metaboliet remmen en daardoor de tramadolconcentraties verhogen wat kan leiden tot opioïde toxiciteit.

Antifungale geneesmiddelen: Onder andere fluconazol en terbinafine verhogen de serumspiegel van tricyclische middelen en bijgaande toxiciteit. Syncope en torsade de pointes zijn voorgevallen.

Combinaties die voorzorgen bij gebruik vereisen

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-isozyemen 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-isozyim 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 remmer van CYP2D6 is. Het kan nodig zijn om de dosis van amitriptyline aan te passen (zie rubriek 4.2).

Andere cytochroom-P450-remmers: Cimetidine, methylfenidaat en calciumkanaalblokkers (bijvoorbeeld diltiazem en verapamil) kunnen de plasmaspiegels van tricyclische antidepressiva en de bijgaande toxiciteit vergroten. Het is waargenomen dat antifungale geneesmiddelen, zoals fluconazol (een CYP2C9-remmer) en terbinafine (een CYP2D6-remmer) de serumspiegels van amitriptyline en nortriptyline verhogen.

CYP3A4- en CYP1A2-isozyimen: 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: Orale anticonceptiva, 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.

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 hard 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 pasgeborenen/zuigeling kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met

{fantasiennaam} 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 psychotropica 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.

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 (bij schizofrene patiënten), suïcidegedachten of suïcidaal gedrag*
	Niet bekend	Paranoïa
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

Oogaandoeningen	Zeer vaak	Accommodatiestoornis
	Vaak	Mydriasis
	Zeer zelden	Acuut glaucoom
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.
Respiratoire, thorax en mediastinale aandoeningen	Zeer vaak	Verstopte neus
	Zeer zelden	Allergische ontsteking van respectievelijk de longblaasjes en van het longweefsel (alveolitis, syndroom van Löffler)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Droge mond, constipatie, misselijkheid.
	Soms	Diarree, braken, tongoedeem.
	Zelden	Speekselkliervergroting, paralytische ileus
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Geelzucht
	Soms	Leverinsufficiëntie (bijv. cholestatische leverziekte).
	Niet bekend	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Hyperhidrose
	Soms	Uitslag, urticaria, gezichtsoedeem
	Zelden	Alopecia, lichtgevoeligheidsreactie
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Mictiestoornissen
	Soms	Urineretentie.
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Erectiestoornis
	Soms	Galactorroe
	Zelden	Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	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 suïcidedgedachten of suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met amitriptyline of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

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 **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Symptomen

Anticholinerge symptomen: mydriasis, tachycardie, urineretentie, droge slijmvliesen, verminderde darmmotiliteit, convulsies, koorts, plotseling optreden van CZS-depressie, verlaagd bewustzijn ontwikkeld 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.

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. Kinderen zijn met name gevoelig voor cardiotoxiciteit en toevallen.

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 electrocardiogram 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 besloten:
 - Brede QRS-intervallen, hartfalen en ventriculaire
 - Circulatoir falen
 - Hypotensie
 - 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 groep: 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 enkel 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

<[Saroten en verwante namen 10 mg, filmomhulde tabletten. Saroten en verwante namen 25 mg, filmomhulde tabletten]

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

<[Saroten en verwante namen 50 mg, filmomhulde tabletten]

Na orale toediening wordt amitriptyline langzaam maar volledig geabsorbeerd. Door de vaak vertraagde passage door het maag-darmkanaal worden maximale plasmaconcentraties bereikt na 1 tot 5 (-8) uur. De systemische biologische beschikbaarheid is ongeveer 50% van de intraveneuze injectie.>

Het ogenschijnlijke distributievolume (V_d) $_{\beta}$ geschat na intraveneuze toediening is 1221 ± 280 l; bereik 769–1702 l (16 ± 3 l/kg).

Plasma-eiwitbinding is ongeveer 95%.

Amitriptyline en de belangrijkste metaboliet nortriptyline passeren de placentabarière.

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 gewichtsgelateerde 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 genetische polymorfismen. De belangrijkste actieve metaboliet is de secundaire amine, nortriptyline.

Nortriptyline is een potentere 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 aan 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 ($t_{1/2}$ β) voor amitriptyline na orale toediening is ongeveer 25 uur ($24,65 \pm 6,31$ uur; bereik 16,49–40,36 uur). De gemiddelde systemische klaring (Cl_s) is $39,24 \pm 10,18$ 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 genetische polymorfismen (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 voor zware depressie is 80–200 ng/ml ($\approx$ 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 remde 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 genotoxische 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 verbening 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

[nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[nationaal te implementeren]

6.5. Aard en inhoud van de verpakking <en speciale benodigdheden voor gebruik, toediening of implantatie>

[nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[nationaal te implementeren]

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Saroten en verwante namen 2 ml, 50 mg oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[nationaal te implementeren]

3. FARMACEUTISCHE VORM

[nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Saroten en verwante namen is geïndiceerd voor de behandeling in het ziekenhuis van ernstige depressieve stoornissen bij volwassenen

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Initiële behandeling

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

Saroten injecteerbare oplossing wordt gebruikt bij patiënten in het ziekenhuis, met name voor de eerste behandeling van depressieve stoornissen.

Intraveneuze infusie

Meestal wordt X aan een oplossing voor infusie toegevoegd. De dagelijkse dosering ligt over het algemeen tussen 1 en 3 ampullen van 2 ml (equivalent met 50-150 mg amitriptylinehydrochloride/dag, equivalent met 44,2 – 132,6 mg amitriptyline/dag).

Tenzij anders voorgeschreven, krijgen volwassenen hun dagelijkse doseringen in 250-500 ml 0,9%-natriumchlorideoplossing gedurende 2-3 uur als druppelinfusie met controle van bloeddruk en ECG.

Intramusculaire toediening

X kan ook worden geïnjecteerd in een grote spier (intramusculaire injectie). Tenzij anders voorgeschreven krijgen volwassenen een halve ampul tot 2 ampullen (1 tot 4 ml oplossing voor injectie, equivalent met 25 tot 100 mg amitriptylinehydrochloride per dag) in een aantal enkelvoudige injecties van niet meer dan 25 mg amitriptylinehydrochloride.

Verhoging van de dosis

Als een dosis moet worden verhoogd dient dit binnen 3 tot 7 dagen stapsgewijs te worden gedaan. Een maximale dagelijkse dosering van 150 mg amitriptyline die via een injectie/infuus wordt toegediend, mag niet worden overschreden.

Verdere behandeling met orale formulering:

Na ongeveer 1-2 weken kan voor verdere behandeling worden begonnen met een stapsgewijze vermindering, samen met een verandering naar de orale formuleringen. Het doseringsschema en behandelingsduur voor de orale formulering moeten vanaf dat moment worden gevolgd.

Speciale populaties

Een verlaging van de dosis wordt geadviseerd bij verzwakte patiënten, patiënten met cerebrale of hartstoornissen, en ook bij patiënten met slechte circulatie, ademhalingsproblemen, leverfunctiestoornissen of gevorderde nierinsufficiëntie.

Verminderde leverfunctie

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

Oudere patiënten (> 65 jaar)

Ouderen vereisen vaak een aanzienlijk lagere dosis en tonen bij een halve dagelijkse dosis vaak een bevredigend behandelingssucces. Voorzichtigheid is geboden bij doses boven 100 mg.

Pediatrische patiënten

Amitriptyline mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 18 jaar. De veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld (zie rubriek 4.4).

Cytochroom-P450-remmers van CYP2D6

Afhankelijk van de respons van de individuele 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 slechte metabolisatoren van CYP2D6 of CYP2C19

Deze patiënten kunnen een hogere plasmaconcentratie van amitriptyline en het actieve metaboliet nortriptyline hebben. Overweeg om de startdosis met 50% te verminderen.

Wijze van toediening

X kan worden gebruikt als een druppelinfusie of als intramusculaire injectie. De met 0,9%-natriumchlorideoplossing bereide oplossing voor injectie moet onmiddellijk worden gebruikt.

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

Foutief toegediende injecties (subcutane, paraveneuze of intra-arteriële injectie) moeten worden vermeden vanwege het risico op aanzienlijke weefselbeschadiging.

Duur van de behandeling

De oplossing voor injectie moet voornamelijk worden gebruikt voor acute behandeling. Na 1-2 weken dienen de orale formuleringen te worden gebruikt voor verdere behandeling. De antidepressieve werking zet meestal na 2-4 weken in; de kalmerende actie is niet vertraagd.

Behandeling met antidepressiva is symptomatisch en moet voldoende lang worden voortgezet; gewoonlijk tot 6 maanden na herstel, om een terugval te voorkomen.

Stopzetting van de behandeling

Bij het stoppen van de behandeling dient het geneesmiddel geleidelijk te worden teruggetrokken gedurende 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).

Net zoals bij andere tricyclische antidepressiva mag amitriptyline niet worden gegeven aan patiënten die monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers) krijgen. 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.

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 reeds bestaande hartaandoening die een normale dosering nemen.

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 geprovoceerd worden door dilatatie van de pupil.

Suicide/suicidedgedachten

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidedgedachten, 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. Het is 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 suïcidedgedachten vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidedgedachten 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 bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

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 suïcidegedachten 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.

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 onttrekkingsverschijnselen 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).

X bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. het is in wezen 'natriumvrij'

Pediatrische patiënten

Langetermijnveiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling ontbreken (zie paragraaf 4.2).

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 bestaat 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 fenypropolanamine (aanwezig in bijvoorbeeld lokale en algemene anesthetica en nasale decongestiva).

Adrenerge neuronenvlokkers: 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), 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 hyperkaliëmie induceren (bijv. 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 verhoogde 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 het actieve metaboliet remmen en daardoor de tramadolconcentraties verhogen, wat kan leiden tot opioïde toxiciteit.

Antifungale geneesmiddelen: Onder andere fluconazol en terbinafine verhogen de serumspiegel van tricyclische middelen en bijgaande toxiciteit. Syncope en torsade de pointes zijn voorgevallen.

Combinaties die voorzorgen bij gebruik vereisen

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-isozyemen CYP2D6 en CYP2C19; deze zijn polymorf in de populatie. Andere isozyemen 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-plasma'spiegels te meten wanneer een TCA moet worden toegediend met een ander geneesmiddel dat een bekende remmer van CYP2D6 is. Het kan nodig zijn om de dosis van amitriptyline aan te passen (zie rubriek 4.2).

Andere cytochroom P450-remmers: Cimetidine, methylfenidaat en calciumkanaalblokkers (bijvoorbeeld diltiazem en verapamil) kunnen de plasma'spiegels van tricyclische antidepressiva en de bijgaande toxiciteit vergroten. Het is waargenomen dat antifungale geneesmiddelen, zoals fluconazol (een CYP2C9-remmer) en terbinafine (een CYP2D6-remmer) de serumspiegels van amitriptyline en nortriptyline verhogen.

CYP3A4- en CYP1A2-isozyemen: Deze isozyemen 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: Orale anticonceptiva, 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.

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 hard 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 pasgeborenen/zuigeling kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met {fantasiennaam} 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 psychotropica 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 bedienen 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 genoemde bijwerkingen (zoals hoofdpijn, tremor, concentratiestoornis, constipatie en verminderd libido) kunnen ook symptomen zijn van een depressie en nemen vaak af op het moment dat de depressieve toestand van een patiënt verbetert.

In onderstaande tabel wordt 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	Frequentie	Voorkeursterm
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Beenmergdepressie, agranulocytose, leukopenie, eosinofilie, thrombocytopenie.
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 (bij schizofrene patiënten), suïcidale ideevorming of suïcidaal gedrag*.
	Niet bekend	Paranoïa
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.
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Accommodatiestoornis.
	Vaak	Mydriasis.
	Zeer zelden	Acuut glaucoom.
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Tinnitus.
Hartaandoeningen	Zeer vaak	Hartkloppingen, tachycardie.
	Vaak	Atrioventriculair blok, bundeltakblok.
	Soms	Flauwvallen, verslechtering van hartfalen.
	Zelden	Aritmie.
	Zeer zelden	Cardiomyopathieën, torsades 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 van het longweefsel (alveolitis, syndroom van Löffler.)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Droge mond, constipatie, misselijkheid.
	Soms	Diarree, braken, tongoedeem.
	Zelden	Speekselkliervergroting, paralytische ileus.
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Geelzucht.
	Soms	Leverinsufficiëntie (bijv. cholestatische leverziekte).
	Niet bekend	Hepatitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Hyperhidrose
	Soms	Uitslag, urticaria, gezichtsoedeem.
	Zelden	Alopecia, lichtgevoeligheidsreactie.
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Mictiestoornissen.
	Soms	Urineretentie.
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Erectiestoornis
	Soms	Galactorroe.
	Zelden	Gynaecomastie.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid, dorst.
	Zelden	Koorts.
	Niet bekend	Injectieplaatsreacties
Onderzoeken	Zeer vaak	Gewicht verhoogd.
	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 suïdegedachten en suïcidaal gedrag gemeld tijdens behandeling met amitriptyline of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

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 het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

Anticholinerge symptomen: mydriasis, tachycardie, urineretentie, droge slijmvlieszen, 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). Een 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, er bestaat vaak een duidelijke correlatie tussen verbreding van het QRS-complex en de ernst van de toxiciteit na een acute overdosis hartfalen, hypotensie, cardiogene shock metabole acidose en hypokaliëmie.

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. Kinderen zijn met name gevoelig voor cardiotoxiciteit en toevallen.

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

Behandeling

1. Opname in het ziekenhuis (intensivereafdeling) indien nodig. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend.
2. Zo nodig LAC (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 bloedgasen - let op acidose. Neem een electrocardiogram op - let op QRS >0,16 seconden
4. Bij gemengde overdoses geen flumazenil toedienen om benzodiazepinetoxiciteit terug te draaien.
5. 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 besloten:
 - Brede QRS-intervallen, hartfalen en ventriculaire
 - Circulatoir falen
 - Hypotensie
 - Convulsies
 - Metabole acidose.
6. Onrust en convulsies kunnen behandeld worden met diazepam.
7. Patiënten die tekenen van toxiciteit vertonen moeten ten minste 12 uur worden opgevolgd.
8. Opvolging van rhabdomyolyse als de patient gedurende lange tijd bewusteloos is geweest.
9. 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 groep: 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.

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van amitriptyline (als oplossing voor injectie) is aangetoond voor de indicatie ernstige depressieve stoornis.

De antidepressieve werking zetten meestal na 2-4 weken in; de kalmerende werking is niet vertraagd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Door het vermijden van 'first-pass'-metabolisme in de lever na intraveneuze toediening bereikt het geneesmiddel de maximale plasmaconcentratie zeer snel en volledig met een daaropvolgende tweefasige daling. Dit is een afspiegeling van het genereren van een distributie-evenwicht tussen weefsel, perifere en centrale compartimenten.

Distributie

Het ogenschijnlijke distributievolume (V_d)_β geschat na intraveneuze toediening is 1221 ±280 l; bereik 769 – 1702 l (16±3 l/kg).

Plasma-eiwitbinding is ongeveer 95%.

Amitriptyline en de belangrijkste metaboliet nortriptyline passeren de placentabarière.

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 gewichtsgelateerde dosis bij de moeder (in mg/kg) (zie rubriek 4.6).

Biotransformatie

Het metabolisme van amitriptyline verloopt *in vitro* voornamelijk via demethylatie (CYP2C19, CYP3A) en hydroxylatie (CYP2D6), gevolgd door conjugatie met glucuronzuur. Andere isozymen die een rol spelen zijn CYP1A2 en CYP2C9. Het metabolisme kan worden beïnvloed door genetische polymorfismen. De belangrijkste actieve metaboliet is de secundaire amine, nortriptyline.

Nortriptyline is een potentere 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 aan 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 hebben minder anticholinerge activiteit 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 uit het plasma na intraveneuze toediening van 40-60 mg amitriptylinehydrochloride was 10,1-27,8 uur en van 15 mg 15,5-19,5 uur. Bij oudere patiënten is de halfwaardetijd langer.

De gemiddelde systemische klaring (Cl_s) is 51,5 ±13,8 l/uur, bereik 25,6-71,8 l/uur.

De eliminatie-halfwaardetijd ($t_{1/2\beta}$) 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.

Ouderen

Langere halfwaardetijden 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 genetische polymorfismen (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 voor ernstige depressieve stoornis is 80-200 ng/ml ($\approx$ 280-700 nmol/l) (voor amitriptyline + nortriptyline). Plasmaconcentraties boven de 300-400 ng/ml worden geassocieerd met een verhoogd risico op een verstoring van de hartgeleiding wat betreft een verlengd QRS-complex of AV-blok.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Amitriptyline remde 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 genotoxische 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 echter suggereerden een risico op misvormingen en vertragingen in de verbening 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

[nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[nationaal te implementeren]

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

[nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale vereisten voor het verwijderen.

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

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[nationaal te implementeren]

ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

Doos/Etiket

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

< [Saroten en verwante namen 10 mg, filmomhulde tabletten; Saroten en verwante namen 25 mg, filmomhulde tabletten; Saroten en verwante namen 25 mg, capsules met verlengde afgifte, hard; Saroten en verwante namen 50 mg, capsules met verlengde afgifte, hard; Saroten en verwante namen 50 mg, filmomhulde tabletten]

Amitriptyline>

<[Saroten en verwante namen 75 mg, tabletten met gereguleerde afgifte, Saroten en verwante namen 2 ml, 50 mg oplossing voor injectie]

Amitriptylinehydrochloride]

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

[nationaal te implementeren]

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

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

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakkingen

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

>[Saroten en verwante namen 10 mg, filmomhulde tabletten; Saroten en verwante namen 25 mg, filmomhulde tabletten; Saroten en verwante namen 25 mg, capsules met verlengde afgifte, hard; Saroten en verwante namen 50 mg, capsules met verlengde afgifte, hard; Saroten en verwante namen 50 mg, filmomhulde tabletten]
Amitriptyline>

<[Saroten en verwante namen 75 mg, tablet met geregleerde afgifte]
Amitriptylinehydrochloride>

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

AMPUL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Amitriptylinehydrochloride>

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Oplossing voor i.v. infusie en i.m. injectie

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2 ml

6. OVERIGE

BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Saroten en verwante namen (zie bijlage I) 25 mg, capsules met verlengde afgifte, hard
Amitriptyline

Saroten en verwante namen (zie bijlage I) 50 mg, capsules met verlengde afgifte, hard
Amitriptyline

Saroten en verwante namen (zie bijlage I) 75 mg, tablet met gereguleerde afgifte
Amitriptylinehydrochloride

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is X en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie.

1. Wat is X en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

X behoort tot een groep geneesmiddelen met de naam tricyclische antidepressiva.

Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van:

- Depressie bij volwassenen (ernstige depressieve episodes)
- Neuropathische pijn bij volwassenen
- Profylaxe (preventieve maatregel) van chronische spanningshoofdpijn bij volwassenen
- Profylaxe van migraine bij volwassenen
- Bedplassen tijdens de nacht (enuresis nocturna) bij kinderen van 6 jaar en ouder, alleen wanneer organische oorzaken, zoals spina bifida en gerelateerde aandoeningen, zijn uitgesloten en geen respons is bereikt met alle andere behandelingen met en zonder geneesmiddel, waaronder spierverslappers en desmopressine. Dit geneesmiddel mag uitsluitend worden voorgeschreven door een arts met expertise in het behandelen van aanhoudende enurese.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken ?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft recent een hartaanval gehad (myocardinfarct).
- U heeft hartproblemen zoals hartritmestoornissen die zichtbaar zijn op een elektrocardiogram (ecg), hartblok, of coronaire hartziekte.
- U gebruikt geneesmiddelen uit de groep van monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers).
- U heeft in de afgelopen 14 dagen MAO-remmers gebruikt.
- U heeft de dag tevoren moclobemide genomen.
- U heeft een ernstige leverziekte.

Als u behandeld wordt met X, moet u met dit geneesmiddel stoppen en 14 dagen wachten voordat u behandeling met een MAO-remmer opstart.

Dit geneesmiddel mag niet gegeven worden aan kinderen jonger dan 6 jaar.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Praat met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Als u een hoge dosis amitriptyline gebruikt, kunnen er hartritmestoornissen en hypotensie (lage bloeddruk) optreden. Dit kan ook gebeuren bij gewone doses als u een reeds bestaande hartziekte heeft.

Verlengd QT-interval

Bij het gebruik met dit middel zijn meldingen gedaan van een hartprobleem dat “verlengd QT-interval” heet (wat te zien is op uw electrocardiogram, ecg) en hartritmestoornissen (snelle of onregelmatige hartslag). Vertel het uw arts als u:

- een trage hartslag heeft;
- een probleem heeft of gehad heeft waarbij uw hart het bloed niet door het lichaam kan pompen zoals het zou moeten (een aandoening die hartfalen heet);
- andere geneesmiddelen gebruikt die hartproblemen kunnen veroorzaken, of
- een probleem heeft waardoor u een laag kaliumgehalte of magnesiumgehalte heeft, of juist een hoog kaliumgehalte in uw bloed;
- voor een operatie gepland staat, want het kan nodig zijn om met de behandeling met amitriptyline te stoppen voordat u narcose krijgt. In geval van een acute operatie moet de anesthesist geïnformeerd worden over uw behandeling met amitriptyline;
- een overactieve schildklier heeft of geneesmiddelen voor de schildklier gebruikt.

Gedachten over zelfdoding (suicidegedachten) en verergering van uw depressie

Als u depressief bent kunt u soms gedachten hebben over zelfverwonding of zelfdoding. Deze gedachten kunnen toenemen als u voor het eerst middelen tegen depressie (antidepressiva) gaat innemen, aangezien deze geneesmiddelen allemaal de tijd nodig hebben, in het algemeen ongeveer twee weken maar soms langer, om te gaan werken.

U heeft een grotere kans dat u dit soort gedachten vertoont:

- als u al eerder gedachten heeft gehad over zelfdoding of zelfverwonding.
- als u een jongvolwassene bent. Informatie uit klinische onderzoeken heeft een toegenomen risico aangetoond op zelfdodingsgedrag bij jongvolwassenen (jonger dan 25 jaar) met psychiatrische aandoeningen die behandeld werden met een antidepressivum.

Als u op enig moment gedachten over zelfverwonding of zelfdoding heeft, neem dan direct contact op met uw arts of ga direct naar het ziekenhuis.

Het kan helpen als u een goede vriend of familielid vertelt dat u zich depressief voelt. Vraag hen deze bijsluiter te lezen. Vraag ze het u te vertellen als zij denken dat uw depressie of angststoornis erger wordt of als zij zich zorgen maken over veranderingen in uw gedrag.

Manische periode

Bij sommige patiënten met een manisch-depressieve ziekte, kan de depressie overgaan in een manische fase. Dit is te herkennen aan overvloedige en snel veranderende ideeën, overdreven opgewektheid en overmatige lichamelijke activiteit. In dergelijke gevallen is het belangrijk dat u onmiddellijk contact opneemt met uw dokter die uw medicatie wellicht zal aanpassen.

Laat het uw dokter weten als u medische problemen heeft of in het verleden gehad heeft, zeker als het gaat om:

- nauwekamerhoekglaucoom (verlies van gezichtsvermogen vanwege een abnormaal hoge druk in het oog)
- epilepsie, een voorgeschiedenis van stuipen of toevallen

- moeilijk kunnen plassen
- vergrote prostaat
- Schildklieraandoening
- bipolaire stoornis
- schizofrenie
- ernstige leverziekte
- ernstige hartziekte
- pylorusstenose (vernauwing van de maaguitgang) en paralytische ileus (geblokkeerde darm)
- diabetes, want uw geneesmiddel voor diabetes moet misschien aangepast worden.

Als u antidepressiva zoals selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) gebruikt, kan uw arts overwegen om de dosis van uw geneesmiddel te veranderen (zie ook onder het kopje 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?' en rubriek 3).

Ouderen hebben meer kans op bepaalde bijwerkingen zoals duizeligheid bij het opstaan vanwege lage bloeddruk (zie ook rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen').

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Depressie, neuropathische pijn, chronische spanningshoofdpijn en profylaxe van migraine

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren onder 18 jaar voor deze behandelingen daar de veiligheid en werkzaamheid voor deze leeftijdsgroep niet vastgesteld zijn.

Bedplassen tijdens de nacht (enuresis nocturna)

- Voordat therapie met amitriptyline opgestart wordt, moet er een ecg gemaakt worden om het lange-QT-intervalsyndroom uit te sluiten.
- Deze geneesmiddelen mogen niet samen met een anticholinerg geneesmiddel genomen worden (zie ook onder het kopje 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?').
- Gedachten over zelfdoding en zelfdodingsgedrag kunnen zich ook ontwikkelen in het begin van de behandeling met antidepressiva voor andere stoornissen dan depressie; daarom moeten dezelfde voorzorgsmaatregelen gevolgd worden bij de behandeling van patiënten met enuresis als die voor de behandeling van patiënten met depressie.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Sommige geneesmiddelen kunnen een invloed hebben op de werking van andere geneesmiddelen, en dit kan soms ernstige bijwerkingen veroorzaken.

Gebruikt u naast X nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan uw arts of apotheker.

- monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers) bijvoorbeeld fenelzine, iproniazide, isocarboxazide, nialamide of tranylcypromine (voor de behandeling van depressie) of selegiline (voor de behandeling van de ziekte van Parkinson). Deze geneesmiddelen mogen niet samen met dit middel gebruikt worden (zie rubriek 2 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?');
- adrenaline, efedrine, isoprenaline, noradrenaline, fenylefrine en fenylproparolamine (kunnen aanwezig zijn in bepaalde middelen tegen hoest of verkoudheid, en in sommige verdovingsmiddelen);
- geneesmiddel om hoge bloeddruk te behandelen bijvoorbeeld calciumkanaalblokkers (bv. diltiazem en verapamil), guanethidine, betanidine, clonidine, reserpine en methyldopa;
- anticholinerge geneesmiddelen, waaronder bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson en maag-darmstelselaandoeningen (bv. atropine, hyoscyamine);
- thioridazine (voor de behandeling van schizofrenie);
- tramadol (pijnstillers);
- geneesmiddelen voor de behandeling van schimmelinfecties (bv. fluconazol, terbinafine, ketoconazol, en itraconazol);
- kalmeringsmiddelen (bv. barbituraten);

- antidepressiva (bv. SSRI's (fluoxetine, paroxetine, fluvoxamine), en bupropion) ;
- geneesmiddelen voor bepaalde hartaandoeningen (bv. betablokkers en antiaritmica);
- cimetidine (voor de behandeling van maagzweren);
- methylfenidaat (voor de behandeling van ADHD);
- ritonavir (voor de behandeling van hiv-infectie);
- orale anticonceptiemiddelen;
- rifampicine (voor de behandeling van infecties);
- fenytoïne en carbamazepine (voor de behandeling van epilepsie);
- Sint-janskruid (*hypericum perforatum*) - een kruidenmiddel gebruikt voor depressie;
- geneesmiddelen voor de schildklier.

U moet het uw arts ook laten weten als u geneesmiddelen gebruikt, of kort geleden heeft gebruikt, die het hartritme beïnvloeden, bv.:

- geneesmiddelen voor de behandeling van onregelmatige hartslag (bv. quinidine en sotalol);
- astemizol en terfenadine (voor de behandeling van allergieën en hooikoorts);
- geneesmiddelen voor de behandeling van bepaalde mentale ziekten (bv. pimozide en sertindol);
- cisapride (voor de behandeling van bepaalde soorten indigestie);
- halofantrine (voor de behandeling van malaria);
- methadon (voor de behandeling van pijn en voor detoxificatie);
- diuretica ("plastabletten" bv. furosemide).

Als u geopereerd gaat worden en volledige of plaatselijke verdoving zult krijgen, moet u uw arts laten weten dat u dit geneesmiddel gebruikt.

U moet ook uw tandarts laten weten dat u dit geneesmiddel gebruikt als u plaatselijk verdoofd wordt.

Waarop moet u letten met alcohol

Het wordt afgeraden om alcohol te drinken tijdens behandeling met dit geneesmiddel, want dit kan het kalmerende effect versterken.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Amitriptyline wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap, tenzij uw arts het strikt noodzakelijk vindt en pas na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's. Als u dit geneesmiddel gebruikt in het laatste deel van de zwangerschap, kan de pasgeborene ontwenningsverschijnselen hebben, zoals prikkelbaarheid, meer spierspanning, trillingen, onregelmatige ademhaling, slecht drinken, hard huilen, urineretentie, en obstipatie.

Op basis van het voordeel van de borstvoeding voor uw kind en het voordeel van de behandeling voor u zal uw arts u adviseren of u kunt beginnen of doorgaan of moet stoppen met de borstvoeding of met dit geneesmiddel moest stoppen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel kan sufheid en duizeligheid veroorzaken, vooral in het begin van de behandeling. Als u dat ondervindt, mag u niet rijden of werken met toestellen of machines.

<[Saroten en verwante namen capsules met verlengde afgifte, alleen hard]

X bevat sucrose

Als uw arts u heeft verteld dat u sommige suikers niet kunt verdragen, neem dan contact op met hem/haar voordat u dit geneesmiddel gebruikt.>

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

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

Depressie

Volwassenen

De aanbevolen startdosering is 50 mg 's avonds. Afhankelijk van uw respons op het geneesmiddel kan uw arts de dosis geleidelijk verhogen tot 150 mg 's avonds.

<[Saroten en verwante namen 75 mg, tablet met gereguleerde afgifte]>

Door de twee breuklijnen kan het Saroten tablet met gereguleerde afgifte in drie delen worden gebroken. De dosis kan daarom worden verhoogd in stappen van 25 mg amitriptylinehydrochloride. De delen die nog niet nodig zijn kunnen worden bewaard in het vakje van het tabletdoosje (onder het schuifdekseltje) tot de volgende toediening.

Ouderen (ouder dan 65 jaar) en patiënten met hart- en vaatziekten

De aanbevolen initiële dosis is 25 mg 's avonds. Afhankelijk van uw respons op het geneesmiddel, kan uw arts de dosis verhogen tot 100 mg.

Als u doses krijgt van 100 mg tot 150 mg 's avonds, moet uw arts misschien vaker controles bij u uitvoeren.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet aan kinderen of adolescenten gegeven worden voor de behandeling van depressie. Zie rubriek 2 voor verdere informatie.

Neuropathische pijn, profylaxe van chronische spanningshoofdpijn en profylaxe van migraine

Uw arts zal de medicatie aanpassen op basis van uw symptomen en uw respons op de behandeling.

Volwassenen

Uw arts zal waarschijnlijk kiezen om uw behandeling te beginnen met Saroten filmomhulde tabletten voordat de behandeling met X begint.

De startdosering moet 10 mg tot 25 mg 's avonds zijn. De aanbevolen doseringen zijn 25 mg tot 75 mg 's avonds.

Afhankelijk van uw respons op het geneesmiddel kan uw arts de dosis geleidelijk verhogen. Als u doses van meer dan 100 mg per dag krijgt, moet uw arts misschien vaker controles bij u uitvoeren.

Ouderen (ouder dan 65 jaar) en patiënten met hart- en vaatziekten

De aanbevolen startdosering is 10 mg tot 25 mg 's avonds. Afhankelijk van uw respons op het geneesmiddel, kan uw arts de dosis geleidelijk verhogen.

Als u doses krijgt van meer dan 75 mg per dag, moet uw arts misschien vaker controles bij u uitvoeren.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet aan kinderen of adolescenten gegeven worden voor behandelingen van neuropathische pijn, profylaxe van chronische spanningshoofdpijn en profylaxe van migraine. Zie rubriek 2 voor verdere informatie.

Bedplassen tijdens de nacht (enuresis nocturna)

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De aanbevolen doses voor kinderen:

- jonger dan 6 jaar: zie rubriek 2 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?'

- 6 tot 10 jaar oud: 10 mg tot 20 mg per dag. Er moet voor deze leeftijdsgroep een beter passende doseringsvorm gebruikt worden.
- kinderen vanaf 11 jaar: 25 mg tot 50 mg.

De dosering moet geleidelijk verhoogd worden.
Gebruik dit middel 1 tot 1½ uur voor bedtijd.

Voordat de behandeling opgestart wordt, zal uw arts een elektrocardiogram (ecg) van uw hart maken om te controleren op tekenen van een ongewone hartslag.

Uw arts zal na 3 maanden uw behandeling opnieuw evalueren en indien nodig een nieuw ecg maken.

Stop niet met de behandeling voordat u uw arts geraadpleegd heeft.

Patiënten met speciale risico's

Patiënten met leverziekte of mensen die 'slechte metaboliseerders' zijn krijgen meestal lagere dosissen.

Uw arts kan bloedmonsters nemen om de concentratie aan amitriptyline in het bloed te bepalen (zie ook rubriek 2).

Wanneer en hoe moet u dit middel gebruiken?

Dit geneesmiddel wordt elke avond als een enkele dagelijkse dosis ingenomen.

Dit geneesmiddel kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

<[Saroten en verwante namen, capsules met verlengde afgifte]

Slik de capsules door met een glas water.

Als u moeite heeft met het doorslikken van de capsules, kunt u de capsules ook openmaken en de korrels bijvoorbeeld in yoghurt of een koude drank doen. De korrels mogen niet gekauwd worden.>

<[Saroten en verwante namen 75 mg, tablet met gereguleerde afgifte]

Door de breuklijn kan het tablet met gereguleerde afgifte in 3 gelijke delen worden gebroken. De delen die nog niet nodig zijn, kunnen worden bewaard in het vakje van het tabletdoosje.

Dit middel kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

De tabletten worden met of zonder voedsel ingenomen en mogen niet worden gekauwd.>

Duur van de behandeling

Verander de dosis van het geneesmiddel niet en stop niet met het geneesmiddel zonder dat u eerst uw arts raadpleegt.

Depressie

Net zoals met andere geneesmiddelen voor de behandeling van depressie kan het een paar weken duren voor u enige verbetering opmerkt.

Bij de behandeling van depressie hangt de duur van de behandeling af van persoon tot persoon, en is meestal minstens 6 maanden. Uw arts beslist over de duur van de behandeling.

U moet dit geneesmiddel blijven gebruiken zolang uw arts dit raadzaam acht.

De onderliggende ziekte kan voor een lange tijd aanhouden. Als u te snel stopt met uw behandeling, kunnen de symptomen terugkeren.

Neuropathische pijn, chronische spanningshoofdpijn en profylaxe van migraine

Het kan enkele weken duren voordat u merkt dat uw pijn minder wordt.

Praat met uw arts over de duur van uw behandeling en blijf dit geneesmiddel gebruiken zolang uw arts dit raadzaam acht.

Bedplassen tijdens de nacht

Uw arts zal na 3 maanden evalueren of de behandeling moet worden voortgezet.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of ga naar de afdeling Spoedeisende Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Doe dit ook als er geen tekenen van ongemak of vergiftiging zijn. Neem de verpakking van dit geneesmiddel mee als u naar een arts of ziekenhuis gaat.

Symptomen van een overdosis zijn:

- verwijde pupillen
- snelle of onregelmatige hartslag
- moeilijk kunnen plassen
- droge mond en tong
- verstopping (obstipatie)
- toevallen
- koorts
- opgewondenheid
- verwarring
- hallucinaties
- ongecontroleerde bewegingen
- lage bloeddruk, zwakke pols, bleekheid
- ademhalingsmoeilijkheden
- blauwe verkleuring van de huid
- vertraagde hartslag
- sufheid
- bewusteloosheid
- coma
- verschillende hartsymptomen zoals hartblok, hartfalen, lage bloeddruk, cardiogene shock, metabole acidose, hypokaliëmie.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem de volgende dosis op de gewone tijd. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Uw arts zal beslissen wanneer en hoe u met uw behandeling moet stoppen zodat onplezierige symptomen vermeden worden die kunnen optreden als het geneesmiddel te abrupt wordt stopgezet (bv. hoofdpijn, zich niet goed voelen, slaperigheid en prikkelbaarheid).

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Indien u één van de volgende symptomen krijgt, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts:

Bijwerking die zeer zelden voorkomt (komt voor bij meer dan 1 op 10.000 gebruikers)

- Een aanval van kortstondig wazig zicht, regenboogzicht en oogpijn.
U moet onmiddellijk uw ogen laten onderzoeken voordat behandeling met dit geneesmiddel kan worden voortgezet. Dit kunnen namelijk symptomen zijn van acuut glaucoom.

Bijwerking die vaak voorkomt (komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Een hartprobleem genaamd ‘verlengd QT-interval’ (die op uw electrocardiogram (ecg) wordt weergegeven).

Bijwerking die zelden voorkomt (komt voor bij minder dan 1 op 10.000 gebruikers)

- Ernstige verstopping, een gezwollen buik, koorts en overgeven. Deze symptomen kunnen te wijten zijn aan verlamming van delen van de darm.

Bijwerking die zelden voorkomt (komt voor bij minder dan 1 op 1.000 gebruikers)

- Een gele verkleuring van de huid en het wit van de ogen (geelzucht).
Uw lever kan zijn aangetast.

Bijwerking die zelden voorkomt (komt voor bij minder dan 1 op 1.000 gebruikers)

- Blauwe plekken, bloeding, bleekheid of aanhoudende keelpijn en koorts.
Deze symptomen kunnen de eerste tekenen zijn dat uw bloed of beenmerg is aangetast.
De effecten op het bloed kunnen zijn: een afname van het aantal rode bloedcellen (die zuurstof door het lichaam dragen), witte bloedcellen (die infecties helpen bestrijden) en bloedplaatjes (die helpen met de stolling van het bloed).

Bijwerking die zelden voorkomt (komt voor bij minder dan 1 op de 1.000 mensen)

- Suïcidale gedachten of gedrag.

De onderstaande bijwerkingen zijn gemeld in de volgende frequenties:

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- slaperigheid/sufheid
- trillen van de handen of van andere lichaamsdelen
- duizeligheid
- hoofdpijn
- onregelmatige, harde, of snelle, hartslag
- duizeligheid bij het opstaan wegens een lage bloeddruk (orthostatische hypotensie)
- droge mond
- obstipatie
- misselijkheid
- overmatig zweten
- gewichtstoename
- onduidelijk of langzaam praten
- agressie
- verstopte neus

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- verwarring
- seksuele stoornissen (minder zin in seks, erectieproblemen)
- concentratiestoornissen
- veranderde smaakzin
- gevoelloosheid of tintelingen in de armen of benen
- verstoorde coördinatie
- verwijde pupillen
- hartblok
- vermoeidheid
- lage natriumconcentratie in het bloed
- onrust (agitatie)
- problemen met plassen (mictiestoornissen)
- dorst

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- opgewondenheid, angst, moeilijk kunnen slapen, nachtmerries
- stuipen
- tinnitus

- verhoogde bloeddruk
- diarree, braken
- huiduitslag, netelroos (urticaria), zwelling van het aangezicht en de tong
- moeilijk kunnen plassen
- verhoogde productie van moedermelk of melkafscheiding zonder dat u borstvoeding geeft
- verhoogde druk in de oogbol
- flauwvallen
- verergeren van hartfalen
- leverfunctiestoornissen (bijv. cholestatische leverziekte)

Zelden: komt voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers

- verlies van eetlust
- delirium (vooral bij oudere patiënten), hallucinaties (vooral bij patiënten met schizofrenie)
- afwijking in hartritme of hartslagpatroon
- zwelling van de speekselklieren
- haaruitval
- verhoogde gevoeligheid voor zonlicht
- vergroting van de borsten bij mannen
- koorts
- gewichtsverlies
- afwijkingen bij leverfunctietests

Zeer zelden: komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers

- aandoening van de hartspier
- gevoel van innerlijke onrust en dwingende behoefte om constant in beweging te zijn
- stoornis van de perifere zenuwen
- acute toename van druk in het oog
- specifieke vormen van abnormaal hartritme (torsade de pointes)
- allergische ontsteking van de longblaasjes en van het longweefsel.

Niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- afwezigheid van eetlust
- verhoging of verlaging van bloedsuikerspiegel
- paranoia
- bewegingsstoornissen (onvrijwillige bewegingen of minder bewegingen)
- ontsteking van de hartspier (myocarditis)
- hepatitis
- opvliegers.

Er is een verhoogd risico op botbreuken gezien bij patiënten die dit soort geneesmiddelen gebruiken.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Dit geneesmiddel buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

[nationaal te implementeren]

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

<[Saroten en verwante namen, capsules met verlengde afgifte, hard]
De werkzame stof in dit middel is amitriptyline.>

<[Saroten en verwante namen 75 mg, tablet met gereguleerde afgifte]
De werkzame stof in dit middel is amitriptylinehydrochloride.>

[nationaal te implementeren]

Hoe ziet X eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

[nationaal te implementeren.]

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}

[nationaal te implementeren]

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Saroten en verwante namen (zie bijlage I) 10 mg, filmomhulde tabletten

Saroten en verwante namen (zie bijlage I) 25 mg, filmomhulde tabletten

Saroten en verwante namen (zie bijlage I) 50 mg, filmomhulde tabletten

Amitriptyline

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is X en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is X en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

X behoort tot een groep geneesmiddelen met de naam tricyclische antidepressiva.

Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van:

- Depressie bij volwassenen (ernstige depressieve episodes)
- Neuropathische pijn bij volwassenen
- Profylaxe (preventieve maatregel) van chronische spanningshoofdpijn bij volwassenen
- Profylaxe van migraine bij volwassenen
- Bedplassen tijdens de nacht (enuresis nocturna) bij kinderen van 6 jaar en ouder, alleen wanneer organische oorzaken, zoals spina bifida en gerelateerde aandoeningen, zijn uitgesloten en geen respons is bereikt met alle andere behandelingen met en zonder geneesmiddel, waaronder spierverslappers en desmopressine. Dit geneesmiddel mag uitsluitend worden voorgeschreven door een arts met expertise in het behandelen van aanhoudende enurese.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft recent een hartaanval gehad (myocardinfarct).
- U heeft hartproblemen zoals hartritmestoornissen die zichtbaar zijn op een elektrocardiogram (ecg), hartblok, of coronaire hartziekte.
- U gebruikt geneesmiddelen uit de groep van monoamine oxidaseremmers (MAO-remmers).
- U heeft in de afgelopen 14 dagen MAO-remmers gebruikt.
- U heeft de dag tevoren moclobemide genomen.
- U heeft een ernstige leverziekte.

Als u behandeld wordt met X, moet u met dit geneesmiddel stoppen en 14 dagen wachten voordat u behandeling met een MAO-remmer opstart.

Dit geneesmiddel mag niet gegeven worden aan kinderen jonger dan 6 jaar.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Praat met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Als u een hoge dosis amitriptyline gebruikt, kunnen er hartritmestoornissen en hypotensie (lage bloeddruk) optreden. Dit kan ook gebeuren bij gewone doses als u een reeds bestaande hartziekte heeft.

Verlengd QT-interval

Bij het gebruik met dit middel zijn meldingen gedaan van een hartprobleem dat “verlengd QT-interval” heet (wat te zien is op uw electrocardiogram, ecg) en hartritmestoornissen (snelle of onregelmatige hartslag). Vertel het uw arts als u:

- een trage hartslag heeft,
- een probleem heeft of gehad heeft waarbij uw hart het bloed niet door het lichaam kan pompen zoals het zou moeten (een aandoening die hartfalen heet),
- andere geneesmiddelen gebruikt die hartproblemen kunnen veroorzaken, of
- een probleem heeft waardoor u een laag kaliumgehalte of magnesiumgehalte heeft, of juist een hoog kaliumgehalte in uw bloed
- voor een operatie gepland staat, want het kan nodig zijn om met de behandeling met amitriptyline te stoppen voordat u narcose krijgt. In geval van een acute operatie moet de anesthesist geïnformeerd worden over uw behandeling met amitriptyline.
- een overactieve schildklier heeft of geneesmiddelen voor de schildklier gebruikt.

Gedachten over zelfdoding (suicidegedachten) en verergering van uw depressie

Als u depressief bent kunt u soms gedachten hebben over zelfverwonding of zelfdoding. Deze gedachten kunnen toenemen als u voor het eerst middelen tegen depressie (antidepressiva) gaat innemen, aangezien deze geneesmiddelen allemaal de tijd nodig hebben, in het algemeen ongeveer twee weken maar soms langer, om te gaan werken.

U heeft een grotere kans dat u dit soort gedachten vertoont:

- als u al eerder gedachten heeft gehad over zelfdoding of zelfverwonding.
- als u een jongvolwassene bent. Informatie uit klinische onderzoeken heeft een toegenomen risico aangetoond op zelfdodingsgedrag bij jongvolwassenen (jonger dan 25 jaar) met psychiatrische aandoeningen die behandeld werden met een antidepressivum.

Als u op enig moment gedachten over zelfverwonding of zelfdoding heeft, neem dan direct contact op met uw arts of ga direct naar het ziekenhuis.

Het kan helpen als u een vriend of familielid vertelt dat u zich depressief voelt. Vraag hen deze bijsluiter te lezen. Vraag ze het u te vertellen als zij denken dat uw depressie of angststoornis erger wordt of als zij zich zorgen maken over veranderingen in uw gedrag.

Manische periode

Bij sommige patiënten met een manische-depressieve ziekte, kan de depressie overgaan in een manische fase. Dit is te herkennen aan overvloedige en snel veranderende ideeën, overdreven opgewektheid en overmatige lichamelijke activiteit. In dergelijke gevallen is het belangrijk dat u onmiddellijk contact opneemt met uw dokter die uw medicatie wellicht zal aanpassen.

Laat het uw dokter weten als u medische problemen hebt of gehad hebt, zeker als het gaat om

- nauwehoekglaucoom (verlies van gezichtsvermogen omwille van een abnormaal hoge druk in het oog)
- epilepsie, een voorgeschiedenis van stuipen of toevallen
- moeilijk kunnen plassen
- vergrote prostaat

- schildklieraandoening
- bipolaire stoornis
- schizofrenie
- ernstige leverziekte
- ernstige hartziekte
- pylorusstenose (vernauwing van de maaguitgang) en paralytische ileus (geblokkeerde darm)
- diabetes, want uw geneesmiddel voor diabetes moet misschien aangepast worden.

Als u antidepressiva zoals selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) neemt, kan uw dokter overwegen om de dosis van uw geneesmiddel te veranderen (zie ook rubriek 2 Andere geneesmiddelen en X en rubriek 3)

Ouderen hebben meer kans op bepaalde bijwerkingen zoals duizeligheid bij het opstaan vanwege lage bloeddruk (zie ook rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen').

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Depressie, neuropathische pijn, chronische spanningshoofdpijn en profylaxe van migraine

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren onder 18 jaar voor deze behandelingen daar de veiligheid en werkzaamheid voor deze leeftijdsgroep niet zijn vastgesteld.

Bedplassen tijdens de nacht (enuresis nocturna)

- Voordat therapie met amitriptyline opgestart wordt, moet er een ecg gemaakt worden om het lange-QT-intervalsyndroom uit te sluiten.
- Deze geneesmiddelen mogen niet samen met een anticholinerg geneesmiddel genomen worden (zie ook onder het kopje 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?').
- Gedachten over zelfdoding en zelfdodingsgedrag kunnen zich ook ontwikkelen in het begin van de behandeling met antidepressiva voor andere stoornissen dan depressie; daarom moeten dezelfde voorzorgsmaatregelen gevolgd worden bij de behandeling van patiënten met enuresis als die voor de behandeling van patiënten met depressie.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Sommige geneesmiddelen kunnen een invloed hebben op de werking van andere geneesmiddelen, en dit kan soms ernstige bijwerkingen veroorzaken.

Vertel het aan uw arts of apotheker als u nog andere geneesmiddelen neemt of dit recent gedaan hebt, zoals:

- monoamine oxidase remmers (MAO-remmers) bv. fenelzine, iproniazide, isocarboxazide, nialamide of tranylcypromine (voor de behandeling van depressie) of selegiline (voor de behandeling van de ziekte van Parkinson). Deze geneesmiddelen mogen niet samen met X genomen worden (zie rubriek 2 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?')
- adrenaline, efedrine, isoprenaline, noradrenaline en fenylefrine (kunnen aanwezig zijn in bepaalde middelen tegen hoest of verkoudheid, en in sommige verdovingsmiddelen).
- geneesmiddel om hoge bloeddruk te behandelen bijvoorbeeld calciumkanaalblokkers (bv. diltiazem en verapamil), guanethidine, betanidine, clonidine, reserpine en methyldopa
- anticholinerge geneesmiddelen, waaronder bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson en gastro-intestinale stoornissen (bijvoorbeeld atropine, hyoscyamine)
- thioridazine (voor de behandeling van schizofrenie)
- tramadol (pijnstillert)
- geneesmiddelen voor de behandeling van schimmelinfecties (bv. fluconazol, terbinafine, ketoconazol, en itraconazol)
- kalmeringsmiddelen (bv. barbituraten)
- antidepressiva (bv. SSRI's (fluoxetine, paroxetine, fluvoxamine), en bupropion)
- geneesmiddelen voor bepaalde hartaandoeningen (bv. betablokkers en antiaritmica)
- cimetidine (voor de behandeling van maagzweren)
- methylfenidaat (voor de behandeling van ADHD)
- ritonavir (voor de behandeling van hiv)

- orale anticonceptiemiddelen
- rifampicine (voor de behandeling van infecties)
- fenytoïne en carbamazepine (voor de behandeling van epilepsie)
- St.-Janskruid (*hypericum perforatum*) - een kruidenmiddel gebruikt voor depressie
- geneesmiddelen voor de schildklier.

U moet het uw arts ook laten weten als u geneesmiddelen gebruikt, of kort geleden heeft gebruikt, hebt die het hartritme beïnvloeden, bv.:

- geneesmiddelen voor de behandeling van onregelmatige hartslag (bv. quinidine en sotalol)
- astemizol en terfenadine (voor de behandeling van allergieën en hooikoorts)
- geneesmiddelen voor de behandeling van bepaalde mentale ziekten (bv. pimozide en sertindol)
- cisapride (voor de behandeling van bepaalde soorten indigestie)
- halofantrine (voor de behandeling van malaria)
- methadon (voor de behandeling van pijn en voor detoxificatie)
- diuretica ("plastabletten" bv. furosemide)

Als u geopereerd gaat worden en valledige of plaatselijke verdoving zult krijgen, moet u uw arts laten weten dat u dit geneesmiddel gebruikt.

U moet ook uw tandarts laten weten dat u dit geneesmiddel gebruikt als u plaatselijk verdoofd wordt.

Waarop moet u letten met alcohol

Het wordt afgeraden om alcohol te drinken tijdens behandeling met dit geneesmiddel, want dit kan het kalmerende effect versterken.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Amitriptyline wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap, tenzij uw arts het strikt noodzakelijk vindt en pas na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's. Als u dit geneesmiddel gebruikt in het laatste deel van de zwangerschap, kan de pasgeborene ontwenningsverschijnselen hebben zoals prikkelbaarheid, meer spierspanning, trillingen, onregelmatige ademhaling, slecht drinken, hard huilen, urineretentie, en obstipatie.

Op basis van het voordeel van de borstvoeding voor uw kind en het voordeel van de behandeling voor u zal uw arts u adviseren of u kunt beginnen of doorgaan of moet stoppen met de borstvoeding of met dit geneesmiddel moest stoppen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel kan sufheid en duizeligheid veroorzaken, vooral in het begin van de behandeling. Als u dat ondervindt, mag u niet rijden of werken met toestellen of machines.

X bevat lactose

Als uw arts u heeft verteld dat u sommige suikers niet kunt verdragen, neem dan contact op met hem/haar voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

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

Depressie

Volwassenen

De aanbevolen startdosering is 25 mg tweemaal daags.

Afhankelijk van de respons op het geneesmiddel, kan uw arts de dosis geleidelijk verhogen tot 150 mg per dag, opgesplitst in twee doses.

Ouderen (ouder dan 65 jaar) en patiënten met hart- en vaatziekten

De aanbevolen startdosering is 10 mg – 25 mg per dag.

Afhankelijk van uw respons op het geneesmiddel, kan uw arts de dosis geleidelijk verhogen tot een totale dagelijkse dosis van 100 mg, opgesplitst in twee doses.

Als u doses krijgt van 100 mg – tot 150 mg, moet uw arts misschien vaker controles bij u uitvoeren.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet aan kinderen of adolescenten gegeven worden voor de behandeling van depressie. Zie rubriek 2 voor verdere informatie.

Neuropathische pijn, profylaxe van chronische spanningshoofdpijn en profylaxe van migraine

Uw arts zal de medicatie aanpassen op basis van uw symptomen en uw respons op de behandeling.

Volwassenen

De aanbevolen startdosering is 10 mg - 25 mg 's avonds.

De aanbevolen dagelijkse dosering is 25 mg - 75 mg.

Afhankelijk van uw respons op het geneesmiddel, kan uw arts de dosis geleidelijk verhogen. Als u doses van meer dan 100 mg per dag krijgt, moet uw arts u mogelijk vaker opvolgen. Uw arts zal u vertellen of u de dosis eenmaal per dag neemt, of deze opsplitst in twee doses.

Ouderen (ouder dan 65 jaar) en patiënten met hart- en vaatziekten

De aanbevolen startdosering is 10 mg – 25 mg 's avonds.

Afhankelijk van uw respons op het geneesmiddel, kan uw arts de dosis geleidelijk verhogen tot 100 mg. Als u doses krijgt van meer dan 75 mg per dag, moet uw arts u misschien vaker opvolgen.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet aan kinderen of adolescenten gegeven worden voor behandelingen van neuropathische pijn, profylaxe van chronische spanningshoofdpijn en profylaxe van migraine. Zie rubriek 2 voor verdere informatie.

Bedplassen tijdens de nacht (enuresis nocturna)

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De aanbevolen doses voor kinderen:

- jonger dan 6 jaar: zie rubriek 2 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?'
- 6 tot 10 jaar oud: 10 mg tot 20 mg per dag. Er moet voor deze leeftijdsgroep een beter passende doseringsvorm gebruikt worden.
- kinderen vanaf 11 jaar: 25 mg tot 50 mg.

De dosering moet geleidelijk verhoogd worden.

Gebruik dit middel 1 tot 1½ uur voor bedtijd.

Voordat de behandeling opgestart wordt, zal uw arts een elektrocardiogram (ecg) van uw hart maken om te controleren op tekenen van een ongewone hartslag.

Uw arts zal na 3 maanden uw behandeling opnieuw evalueren en indien nodig een nieuw ecg maken.

Stop niet met de behandeling voordat u uw arts geraadpleegd heeft.

Patiënten met speciale risico's

Patiënten met leverziekte of mensen die 'slechte metaboliseerders' zijn krijgen meestal lagere dosissen.

Uw arts kan bloedmonsters nemen om de concentratie aan amitriptyline in het bloed te bepalen (zie ook rubriek 2).

Wanneer en hoe moet u dit middel gebruiken?

Dit geneesmiddel kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

<[Saroten en verwante namen 50 mg, filmomhulde tabletten]

Dit middel zijn deelbare tabletten met drie breuklijnen. Door de breuklijn kan de tablet in 4 gelijke delen worden gebroken. De delen die nog niet nodig zijn kunnen worden bewaard in het vakje van het tabletdoosje (onder het schuifdekseltje) tot de volgende toediening.

Slik de tabletten door met een glas water. De tabletten mogen niet worden gekauwd.

Duur van de behandeling

Verander de dosis van het geneesmiddel niet en stop niet met het geneesmiddel zonder dat u eerst uw arts raadpleegt.

Depressie

Net zoals met andere geneesmiddelen voor de behandeling van depressie kan het een paar weken duren voor u enige verbetering opmerkt.

Bij de behandeling van depressie hangt de duur van de behandeling af van persoon tot persoon, en is meestal minstens 6 maanden. Uw arts beslist over de duur van de behandeling.

U moet dit geneesmiddel blijven gebruiken zolang uw arts dit raadzaam acht.

De onderliggende ziekte kan voor een lange tijd aanhouden. As u te snel stopt met uw behandeling, kunnen de symptomen terugkeren.

Neuropathische pijn, chronische spanningshoofdpijn en profylaxe van migraine

Het kan enkele weken duren voordat u merkt dat uw pijn minder wordt.

Praat met uw arts over de duur van uw behandeling en blijf dit geneesmiddel gebruiken zolang uw arts dit raadzaam acht.

Bedplassen tijdens de nacht

Uw arts zal na 3 maanden evalueren of de behandeling moet worden voortgezet.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of ga naar de afdeling Spoedeisende Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Doe dit ook als er geen tekenen van ongemak of vergiftiging zijn. Neem de verpakking van dit geneesmiddel mee als u naar een arts of ziekenhuis gaat.

Symptomen van een overdosis zijn:

- verwijde pupillen
- snelle of onregelmatige hartslag
- moeilijk kunnen plassen
- droge mond en tong
- verstopping (obstipatie)

- toevallen
- koorts
- opgewondenheid
- verwarring
- hallucinaties
- ongecontroleerde bewegingen
- lage bloeddruk, zwakke pols, bleekheid
- ademhalingsmoeilijkheden
- blauwe verkleuring van de huid
- vertraagde hartslag
- sufheid
- bewusteloosheid
- coma
- verschillende hartsymptomen zoals hartblok, hartfalen, lage bloeddruk, cardiogene shock, metabole acidose, hypokaliëmie.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem de volgende dosis op de gewone tijd. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Uw arts zal beslissen wanneer en hoe u met uw behandeling moet stoppen zodat onplezierige symptomen vermeden worden die kunnen optreden als het geneesmiddel te abrupt wordt stopgezet (bv. hoofdpijn, niet goed slecht voelen, slaperigheid en prikkelbaarheid).

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Indien u één van de volgende symptomen krijgt, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts:

Bijwerking die zeer zelden voorkomt (komt voor bij meer dan 1 op 10.000 gebruikers)

- Een aanval van kortstondig wazig zicht, regenboogzicht en oogpijn.
U moet onmiddellijk uw ogen laten onderzoeken voordat behandeling met dit geneesmiddel kan worden voortgezet. Dit kunnen namelijk symptomen zijn van acuut glaucoom.

Bijwerking die vaak voorkomt (komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Een hartprobleem genaamd 'verlengd QT-interval' (die op uw electrocardiogram (ecg) wordt weergegeven).

Bijwerking die zelden voorkomt (komt voor bij minder dan 1 op 10.000 gebruikers)

- Ernstige verstopping, een gezwollen buik, koorts en overgeven. Deze symptomen kunnen te wijten zijn aan verlamming van delen van de darm.

Bijwerking die zelden voorkomt (komt voor bij minder dan 1 op 1.000 gebruikers)

- Een gele verkleuring van de huid en het wit van de ogen (geelzucht).
Uw lever kan zijn aangetast.

Bijwerking die zelden voorkomt (komt voor bij minder dan 1 op 1.000 gebruikers)

- Blauwe plekken, bloeding, bleekheid of aanhoudende keelpijn en koorts.
Deze symptomen kunnen de eerste tekenen zijn dat uw bloed of beenmerg is aangetast.

De effecten op het bloed kunnen zijn: een afname van het aantal rode bloedcellen (die zuurstof door het lichaam dragen), witte bloedcellen (die infecties helpen bestrijden) en bloedplaatjes (die helpen met de stolling van het bloed).

Bijwerking die zelden voorkomt (komt voor bij minder dan 1 op de 1.000 mensen)

- Suïcidale gedachten of gedrag.

De onderstaande bijwerkingen zijn gemeld in de volgende frequenties:

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- slaperigheid/sufheid
- trillen van de handen of van andere lichaamsdelen
- duizeligheid
- hoofdpijn
- onregelmatige, harde, of snelle, hartslag
- duizeligheid bij het opstaan wegens een lage bloeddruk (orthostatische hypotensie)
- droge mond
- obstipatie
- misselijkheid
- overmatig zweten
- gewichtstoename
- onduidelijk of langzaam praten
- agressie
- verstopte neus.

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- verwarring
- seksuele stoornissen (minder zin in seks, erectieproblemen)
- aandachtsverstoring
- veranderde smaakzin
- gevoelloosheid of tintelingen in de armen of benen
- verstoorde coördinatie
- verwijde pupillen
- hartblok
- vermoeidheid
- lage natriumconcentratie in het bloed
- onrust
- mictiestoornissen
- dorst.

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- opgewondenheid, angst, moeilijk kunnen slapen, nachtmerries
- stuipen
- tinnitus
- verhoogde bloeddruk
- diarree, braken
- huiduitslag, netelroos (urticaria), zwelling van het aangezicht en de tong
- moeilijk kunnen plassen
- verhoogde productie van moedermelk of melkafscheiding zonder dat u borstvoeding geeft
- verhoogde druk in de oogbol
- flauwvallen
- verergeren van hartfalen
- leverinsufficiëntie (bijv. cholestatische leverziekte).

Zelden: komt voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers

- verlies van eetlust

- delirium (vooral bij oudere patiënten), hallucinaties (vooral bij patiënten met schizofrenie)
- afwijking in hartritme of hartslagpatroon
- zwelling van de speekselklieren
- haaruitval
- verhoogde gevoeligheid voor zonlicht
- vergroting van de borsten bij mannen
- koorts
- gewichtsverlies
- afwijkingen bij leverfunctietests.

Zeer zelden: komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers

- aandoening van de hartspier
- gevoel van innerlijke onrust en dwingende behoefte om constant in beweging te zijn
- stoornis van de perifere zenuwen
- acute toename van druk in het oog
- specifieke vormen van abnormaal hartritme (torsade de pointes)
- allergische ontsteking van de longblaasjes en van het longweefsel.

Niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- afwezigheid van eetlust
- verhoging of verlaging van bloedsuikerspiegel
- paranoia
- bewegingsstoornissen (onvrijwillige bewegingen of minder bewegingen)
- ontsteking van de hartspier (myocarditis)
- hepatitis
- opvliegers.

Er is een verhoogd risico op botbreuken gezien bij patiënten die dit soort geneesmiddelen gebruiken.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Dit geneesmiddel buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

[nationaal te implementeren]

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Het actieve bestanddeel is amitriptyline.

[nationaal te implementeren]

Hoe ziet X eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

[nationaal te implementeren.]

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

[nationaal te implementeren]

Bijsluiter: Informatie voor de patiënt

Saroten en verwante namen 2 ml, 50 mg, oplossing voor injectie Amitriptylinehydrochloride

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is X en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie.

1. Wat is X en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

X behoort tot een groep geneesmiddelen met de naam tricyclische antidepressiva.

X wordt gebruikt voor het behandelen in het ziekenhuis van depressie (ernstige depressieve episodes) bij volwassenen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken ?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft recent een hartaanval gehad (myocardinfarct).
- U heeft hartproblemen zoals hartritmestoornissen die zichtbaar zijn op een elektrocardiogram (ecg), hartblok, of coronaire hartziekte.
- U gebruikt geneesmiddelen uit de groep van monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers).
- U heeft in de afgelopen 14 dagen MAO-remmers gebruikt.
- U heeft de dag tevoren moclobemide genomen.
- U heeft een ernstige leverziekte.

Als u behandeld wordt met X, moet u met dit geneesmiddel stoppen en 14 dagen wachten voordat u behandeling met een MAO-remmer opstart.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Praat met uw arts voordat u X krijgt toegediend.

Als u een hoge dosis amitriptyline gebruikt, kunnen er hartritmestoornissen en hypotensie (lage bloeddruk) optreden. Dit kan ook gebeuren bij gewone doses als u een reeds bestaande hartziekte heeft.

Verlengd QT-interval

Bij het gebruik met dit middel zijn meldingen gedaan van een hartprobleem dat “verlengd QT-interval” heet (wat te zien is op uw electrocardiogram, ecg) en hartritmestoornissen (snelle of onregelmatige hartslag). Vertel het uw arts als u:

- een trage hartslag heeft;
- een probleem heeft of gehad heeft waarbij uw hart het bloed niet door het lichaam kan pompen zoals het zou moeten (een aandoening die hartfalen heet);
- andere geneesmiddelen gebruikt die hartproblemen kunnen veroorzaken, of
- een probleem heeft waardoor u een laag kaliumgehalte of magnesiumgehalte heeft, of juist een hoog kaliumgehalte in uw bloed;
- voor een operatie gepland staat, want het kan nodig zijn om met de behandeling met amitriptyline te stoppen voordat u narcose krijgt. In geval van een acute operatie moet de anesthesist geïnformeerd worden over uw behandeling met amitriptyline;
- een overactieve schildklier heeft of geneesmiddelen voor de schildklier gebruikt.

Gedachten over zelfdoding (suicidegedachten) en verergering van uw depressie

Als u depressief bent kunt u soms gedachten hebben over zelfverwonding of zelfdoding. Deze gedachten kunnen toenemen als u voor het eerst middelen tegen depressie (antidepressiva) gaat innemen, aangezien deze geneesmiddelen allemaal de tijd nodig hebben, in het algemeen ongeveer twee weken maar soms langer, om te gaan werken.

U heeft een grotere kans dat u dit soort gedachten vertoont:

- als u al eerder gedachten heeft gehad over zelfdoding of zelfverwonding.
- als u een jongvolwassene bent. Informatie uit klinische onderzoeken heeft een toegenomen risico aangetoond op zelfdodingsgedrag bij jongvolwassenen (jonger dan 25 jaar) met psychiatrische aandoeningen die behandeld werden met een antidepressivum.

Als u op enig moment gedachten over zelfverwonding of zelfdoding heeft, neem dan direct contact op met uw arts of ga direct naar het ziekenhuis.

Het kan helpen als u een goede vriend of familielid vertelt dat u zich depressief voelt. Vraag hen deze bijsluiter te lezen. Vraag ze het u te vertellen als zij denken dat uw depressie of angststoornis erger wordt of als zij zich zorgen maken over veranderingen in uw gedrag.

Manische periode

Bij sommige patiënten met een manisch-depressieve ziekte, kan de depressie overgaan in een manische fase. Dit is te herkennen aan overvloedige en snel veranderende ideeën, overdreven opgewektheid en overmatige lichamelijke activiteit. In dergelijke gevallen is het belangrijk dat u onmiddellijk contact opneemt met uw dokter die uw medicatie wellicht zal aanpassen.

Laat het uw dokter weten als u medische problemen hebt of gehad hebt, zeker als het gaat om

- nauwehoekglaucoom (verlies van gezichtsvermogen omwille van een abnormaal hoge druk in het oog)
- epilepsie, een voorgeschiedenis van stuipen of toevallen
- moeilijk kunnen plassen
- vergrote prostaat
- schildklieraandoening
- bipolaire stoornis
- schizofrenie
- ernstige leverziekte
- ernstige hartziekte
- pylorusstenose (vernauwing van de maaguitgang) en paralytische ileus (geblokkeerde darm)
- diabetes, want uw geneesmiddel voor diabetes moet misschien aangepast worden.

Als u antidepressiva zoals selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's) neemt, kan uw dokter overwegen om de dosis van uw geneesmiddel te veranderen (zie ook rubriek 2 Andere geneesmiddelen en X en rubriek 3)

Ouderen hebben meer kans op bepaalde bijwerkingen zoals duizeligheid als u opstaat, vanwege lage bloeddruk (zie ook rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren onder 18 jaar voor deze behandeling daar de veiligheid en werkzaamheid voor deze leeftijdsgroep niet zijn vastgesteld.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Sommige geneesmiddelen kunnen een invloed hebben op de werking van andere geneesmiddelen, en dit kan soms ernstige bijwerkingen veroorzaken.

Vertel het aan uw arts of apotheker als u nog andere geneesmiddelen neemt of dit recent gedaan hebt, zoals:

- monoamine oxidase remmers (MAO-remmers) bv. fenelzine, iproniazide, isocarboxazide, nialamide of tranylcypromine (voor de behandeling van depressie) of selegiline (voor de behandeling van de ziekte van Parkinson). Die mogen niet samen met dit middel genomen worden (zie rubriek 2 Wanneer mag u X niet gebruiken)
- adrenaline, efedrine, isoprenaline, noradrenaline en fenylefrine (kunnen aanwezig zijn in bepaalde middelen tegen hoest of verkoudheid, en in sommige verdovingsmiddelen).
- geneesmiddel om hoge bloeddruk te behandelen bijvoorbeeld calciumkanaalblokkers (bv. diltiazem en verapamil), guanethidine, betanidine, clonidine, reserpine en methyldopa
- anticholinergica zoals bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson en gastro-intestinale stoornissen (bv. atropine, hyoscyamine)
- thioridazine (voor de behandeling van schizofrenie)
- tramadol (pijnstiller)
- geneesmiddelen voor de behandeling van schimmelinfecties (bv. fluconazol, terbinafine, ketoconazol, en itraconazol)
- kalmeringsmiddelen (bv. barbituraten)
- antidepressiva (bv. SSRI's (fluoxetine, paroxetine, fluvoxamine) en bupropion)
- geneesmiddelen voor bepaalde hartaandoeningen (bv. bètablokkers en anti-aritmica)
- cimetidine (voor de behandeling van maagzweren)
- methylfenidaat (voor de behandeling van ADHD)
- ritonavir (voor de behandeling van hiv)
- orale anticonceptiemiddelen
- rifampicine (voor de behandeling van infecties)
- fenytoïne en carbamazepine (voor de behandeling van epilepsie)
- St.-Janskruid (*hypericum perforatum*) - een kruidenmiddel gebruikt voor depressie
- geneesmiddelen voor de schildklier

U moet het uw arts ook laten weten als u geneesmiddelen neemt of recent genomen hebt die het hartritme beïnvloeden, bv.:

- geneesmiddelen voor de behandeling van onregelmatige hartslag (bv. kinidine en sotalol)
- astemizol en terfenadine (voor de behandeling van allergieën en hooikoorts)
- geneesmiddelen voor de behandeling van bepaalde mentale ziekten (bv. pimozide en sertindol)
- cisapride (voor de behandeling van bepaalde soorten indigestie)
- halofantrine (voor de behandeling van malaria)
- methadon (voor de behandeling van pijn en voor detoxificatie)
- diuretica (“plastabletten” bv. furosemide)

Als u geopereerd zult worden en algemene of plaatselijke verdoving zult krijgen, moet u uw arts laten weten dat u dit geneesmiddel neemt.

Zo moet u eveneens uw tandarts laten weten dat u dit geneesmiddel krijgt als u plaatselijk verdoofd wordt.

Waarop moet u letten met alcohol

Het wordt afgeraden om alcohol te drinken tijdens behandeling met dit geneesmiddel, want dit kan het kalmerende effect versterken.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Amitriptyline wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap, tenzij uw arts het strikt noodzakelijk vindt en pas na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's. Als u dit geneesmiddel genomen hebt in het laatste deel van de zwangerschap, kan de pasgeborene ontwenningssverschijnselen hebben zoals prikkelbaarheid, meer spierspanning, trillingen, onregelmatige ademhaling, slecht drinken, hard huilen, urineretentie, en obstipatie.

Uw arts zal u adviseren of u kunt beginnen/doorgaan/moet stoppen met de borstvoeding of met dit geneesmiddel op basis van het voordeel van de borstvoeding voor uw kind en het voordeel van de behandeling voor u.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel kan sufheid en duizeligheid veroorzaken, vooral in het begin van de behandeling. Als u dat ondervindt, mag u niet rijden of werken met toestellen of machines.

X bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. het is in wezen 'natriumvrij'

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Uw arts zal de Saroten oplossing voor injectie bij u toedienen.

Dit middel kan worden toegevoegd aan een infusie of worden geïnjecteerd in een grote spier. De met 0,9%-natriumchlorideoplossing bereide oplossing voor injectie moet onmiddellijk worden gebruikt. Foutief toegediende injecties (subcutane, paraveneuze (naast de ader) of intra-arteriële (in een slagader) injectie) moeten worden vermeden vanwege het risico op aanzienlijke weefselbeschadiging.

De dosis en de duur van de behandeling worden door uw arts bepaald op basis van de ernst van uw ziekte en uw klinische respons. De oplossing voor injectie moet voornamelijk worden gebruikt voor acute behandeling. Na 1-2 weken moet de orale formulering worden gebruikt voor verdere behandeling. De algemene duur van de behandeling wordt op individuele basis beslist door de behandelende arts. Na vermindering van de depressieve symptomen dient de behandeling met amitriptyline tot maximaal 6 maanden te worden voortgezet.

Neem contact op met uw arts als u de indruk heeft dat het effect van dit middel te sterk of te zwak is.

Bij voldoende effect moet de dosis zo laag mogelijk zijn. Indien nodig kan het beschikbare dosisbereik worden benut.

Bij aanvang van de behandeling moet de dosis geleidelijk worden verhoogd, als de behandeling wordt stopgezet moet de dosis geleidelijk worden verlaagd.

De aanbevolen dosis is:

Dit middel wordt gebruikt bij patiënten in het ziekenhuis, met name voor de eerste behandeling van depressieve stoornissen. Meestal wordt dit middel aan een oplossing voor infusie toegevoegd. De dagelijkse dosis ligt over het algemeen tussen 1 en 3 ampullen van 2 ml (komt overeen met 50-150 mg amitriptylinehydrochloride/dag). Als de dosis moet worden verhoogd moet dit binnen 3 tot 7 dagen stapsgewijs worden gedaan. Na ongeveer 1-2 weken kan voor verdere

behandeling worden begonnen met een stapsgewijze vermindering, samen met het overstappen op de orale formuleringen.

Tenzij anders voorgeschreven, krijgen volwassen patiënten 1 ampul Saroten 2 ml (50 mg amitriptylinehydrochloride) in 250-500 ml 0,9%-natriumchlorideoplossing gedurende 2-3 uur als een druppelinfusie tijdens controle van bloeddruk en ecg.

Dit middel kan ook worden geïnjecteerd in een grote spier (intramusculaire injectie). Tenzij anders voorgeschreven krijgen volwassenen een halve ampul tot 2 ampullen (1 tot 4 ml oplossing voor injectie, komt overeen met 25 tot 100 mg amitriptylinehydrochloride per dag) in een aantal enkelvoudige injecties van niet meer dan 25 mg amitriptylinehydrochloride.

Ouderen (ouder dan 65 jaar) en patiënten met hart- en vaatziekten

Ouderen vereisen vaak een aanzienlijk lagere dosis en tonen bij een halve dagelijkse dosis vaak een bevredigend behandelingssucces. Voorzichtigheid is geboden bij doses boven 100 mg. Uw arts kan ervoor kiezen om vaker controles bij u uit te voeren.

Patiënten met speciale risico's

Een verlaging van de dosis wordt geadviseerd bij verzwakte patiënten met stoornissen van de hersenen of het hart, en ook bij patiënten met slechte circulatie, ademhalingsproblemen, leverfunctiestoornissen of gevorderde nierinsufficiëntie.

Patiënten die 'slechte metaboliseerders' zijn krijgen meestal lagere dosissen.

Uw arts kan bloedstalen nemen om de concentratie aan dit geneesmiddel in het bloed te bepalen (zie ook rubriek 2).

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel mag niet worden toegediend aan kinderen of jongeren tot 18 jaar.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts. Doe dit ook als er geen tekenen van ongemak of vergiftiging zijn.

Symptomen van een overdosis zijn:

- verwijde pupillen
- snelle of onregelmatige hartslag
- moeilijk kunnen plassen
- droge mond en tong
- darmblokkering
- toevallen
- koorts
- opgewondenheid
- verwarring
- hallucinaties
- ongecontroleerde bewegingen
- lage bloeddruk, zwakke pols, bleekheid
- ademhalingsmoeilijkheden
- blauwe verkleuring van de huid
- vertraagde hartslag
- sufheid
- bewusteloosheid
- coma
- verschillende hartsymptomen zoals hartblok, hartfalen, lage bloeddruk, cardiogene shock, metabole acidose, hypokaliëmie.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Maak een nieuwe afspraak met uw arts voor een injectie.

Als u stopt met het gebruik dit middel

Uw arts zal beslissen wanneer en hoe u met uw behandeling moet stoppen zodat onplezierige symptomen vermeden worden, die kunnen optreden als het geneesmiddel te abrupt wordt stopgezet (bv. hoofdpijn, zich slecht voelen, slaperigheid en prikkelbaarheid).

Raadpleeg voor verdere vragen over het gebruik van dit product uw dokter, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Indien u één van de volgende symptomen krijgt, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts:

Bijwerking die zeer zelden voorkomt (komt voor bij meer dan 1 op 10.000 gebruikers)

- Een aanval van kortstondig wazig zicht, regenboogzicht en oogpijn.
U moet onmiddellijk uw ogen laten onderzoeken voordat behandeling met dit geneesmiddel kan worden voortgezet. Dit kunnen namelijk symptomen zijn van acuut glaucoom.

Bijwerking die vaak voorkomt (komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Een hartprobleem genaamd 'verlengd QT-interval' (die op uw electrocardiogram (ecg) wordt weergegeven).

Bijwerking die zelden voorkomt (komt voor bij minder dan 1 op 10.000 gebruikers)

- Ernstige verstopping, een gezwollen buik, koorts en overgeven. Deze symptomen kunnen te wijten zijn aan verlamming van delen van de darm.

Bijwerking die zelden voorkomt (komt voor bij minder dan 1 op 1.000 gebruikers)

- Een gele verkleuring van de huid en het wit van de ogen (geelzucht).
Uw lever kan zijn aangetast.

Bijwerking die zelden voorkomt (komt voor bij minder dan 1 op 1.000 gebruikers)

- Blauwe plekken, bloeding, bleekheid of aanhoudende keelpijn en koorts.
Deze symptomen kunnen de eerste tekenen zijn dat uw bloed of beenmerg is aangetast.
De effecten op het bloed kunnen zijn: een afname van het aantal rode bloedcellen (die zuurstof door het lichaam dragen), witte bloedcellen (die infecties helpen bestrijden) en bloedplaatjes (die helpen met de stolling van het bloed).

Bijwerking die zelden voorkomt (komt voor bij minder dan 1 op de 1.000 mensen)

- Suïcidale gedachten of gedrag.

De onderstaande bijwerkingen zijn gemeld in de volgende frequenties:

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- slaperigheid/sufheid
- trillen van de handen of van andere lichaamsdelen
- duizeligheid
- hoofdpijn
- onregelmatige, harde, of snelle, hartslag
- duizeligheid bij het opstaan wegens een lage bloeddruk (orthostatische hypotensie)
- droge mond
- obstipatie
- misselijkheid
- overmatig zweten

- gewichtstoename
- onduidelijk of langzaam praten
- agressie
- verstopte neus.

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- verwarring
- seksuele stoornissen (minder zin in seks, erectieproblemen)
- concentratiestoornissen
- veranderde smaakzin
- gevoelloosheid of tintelingen in de armen of benen
- verstoorde coördinatie
- verwijde pupillen
- hartblok
- vermoeidheid
- lage natriumconcentratie in het bloed
- onrust (agitatie)
- problemen met plassen (mictiestoornissen)
- dorst

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- opgewondenheid, angst, moeilijk kunnen slapen, nachtmerries
- stuipen
- tinnitus
- verhoogde bloeddruk
- diarree, braken
- huiduitslag, netelroos (urticaria), zwelling van het aangezicht en de tong
- moeilijk kunnen plassen
- verhoogde productie van moedermelk of uitvloeiing van moedermelk terwijl u geen borstvoeding geeft
- verhoogde druk in de oogbol
- flauwvallen
- verergering van hartfalen
- leverinsufficiëntie (bijv. cholestatische leverziekte)

Zelden: komt voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers

- eetlustverlies
- delirium (vooral bij oudere patiënten), hallucinaties (vooral bij patiënten met schizofrenie),
- afwijking in hartritme of hartslagpatroon
- zwelling van de speekselklieren
- verhoogde gevoeligheid voor zonlicht
- vergroting van de borsten bij mannen
- koorts
- gewichtsverlies
- afwijkingen bij leverfunctietests.

Zeer zelden: komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers

- aandoening van de hartspier
- gevoel van innerlijke onrust en dwingende behoefte om constant in beweging te zijn
- stoornis van de perifere zenuwen
- acute toename van druk in het oog
- specifieke vormen van abnormaal hartritme (torsade de pointes)
- allergische ontsteking van de longblaasjes en van het longweefsel

Niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- afwezigheid van eetlust
- verhoging of verlaging van bloedsuikerspiegel

- paranoia
- bewegingsstoornissen (onvrijwillige bewegingen of minder bewegingen)
- ontsteking van de hartspier (myocarditis)
- hepatitis
- opvliegers
- reacties op de injectieplaats

Er is een verhoogd risico op botbreuken gezien bij patiënten die dit soort geneesmiddelen gebruiken.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V*](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Dit geneesmiddel buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de kartonnen doos en ampul. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

[nationaal te implementeren]

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is amitriptylinehydrochloride.

[nationaal te implementeren]

Hoe ziet X eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

[nationaal te implementeren.]

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

[Zie bijlage I - nationaal te implementeren]

Fabrikant

[nationaal te implementeren]

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

[nationaal te implementeren]