SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nortriptyline Milstein 50 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat nortriptylinehydrochloride overeenkomend met 50 mg nortriptyline.

De tablet bevat ook lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot gebroken witte tabletten, 11 mm, rond en biconvex van vorm, met de opdruk ‘NO’ aan één zijde en ‘50’ aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nortriptyline Milstein 50 mg tabletten zijn geïndiceerd voor gebruik bij episodes van depressies in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering moet worden gestart op een laag niveau en geleidelijk worden verhoogd, waarbij het klinisch effect en enig teken van onverdraagbaarheid nauwkeurig wordt gevolgd.
De optimale therapeutische plasmaspiegel van nortriptyline is gelegen bij 50 - 150 ng/ml.

Volwassenen
Beginnen met 50 mg éénmaal per dag, toe te dienen in de morgen of 25 mg 2 - 3 maal per dag .
Zonodig geleidelijk de dosis verhogen met 25 mg om de andere dag, tot een dosis van 100-150 mg éénmaal per dag of 50 mg 2-3 maal per dag (zelden 200 mg per dag bij gehospitaliseerde patiënten). De toegevoegde doses dienen voornamelijk in de morgen te worden toegediend.

De onderhoudsdosering is dezelfde als de optimale therapeutische dosering.

Ouderen patiënten
Patiënten boven 60 jaar: beginnen met 25 mg éénmaal per dag of 10 mg 2 - 3 maal per dag.
Zonodig geleidelijk de dosis verhogen met 10 - 20 mg om de andere dag, tot een dosis van 150mg per dag. De toegevoegde doses worden voornamelijk in de morgen toegediend. De onderhoudsdosering is dezelfde als de optimale therapeutische dosering.
Kinderen en adolescenten (<18 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van nortriptyline bij kinderen en adolescenten is niet vastgesteld. Er kan geen doseringsadvies worden gedaan (zie rubriek 4.4).

Verminderde nierfunctie
Bij patiënten met een nierstoornis dient voorzichtig te worden getitreerd. In de meeste gevallen kan nortriptyline in de gebruikelijke doses worden gegeven.

Verminderde leverfunctie
Zorgvuldige dosering en zo mogelijk een plasmaspiegelbepaling worden aanbevolen, de optimale spiegels liggen tussen 50-150 ng/ml.

Behandelingsduur
Het antidepressieve effect zet gewoonlijk in na 2 tot 4 weken. Behandeling met antidepressiva is symptomatisch en moet worden voortgezet gedurende een behoorlijke tijdsduur, gewoonlijk tot 6 maanden na herstel om een terugval te voorkomen.

Stoppen
Als de therapie gestopt wordt moet het middel geleidelijk worden onttrokken gedurende enkele weken.

De aanbevolen doseringen zijn niet allemaal mogelijk met dit product, er zijn echter ook producten met een lagere sterkte dan 50 mg beschikbaar.

4.3 Contra-indicaties

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

Recent myocardinfarct. Enige vorm van hart blokkade, stoornissen aan hart ritme of aan de kransslagaders.

Zoals geldt voor andere tricyclische antidepressiva, dient nortriptyline niet te worden voorgeschreven aan patiënten die worden behandeld met monoamine-oxidase remmers (MAOIs), zie rubriek 4.5. Gelijktijdig gebruik van nortriptyline en een MAOI kan leiden tot het serotonine syndroom (een combinatie van symptomen, die kunnen omvatten: agitatie, verwarring, tremor, myoclonie en hyperthermie). Nortriptyline therapie kan 14 dagen na het stoppen van een irreversibele niet- selectieve MAOI aanvangen, en minimaal 1 dag na het stoppen met de reversibele MAOI moclobemide. Behandeling met MAOIs kan 14 dagen na het stoppen met nortriptyline aanvangen **(**zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij het gebruik

Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Het is algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

Patiënten, in het bijzonder hoog-risico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Gebruik in kinderen en adolescenten (< 18 jaar)
Tricyclische antidepressiva (TCA's) moeten niet gebruikt worden bij de behandeling van depressie bij kinderen en adolescenten beneden de leeftijd van 18 jaar. Studies over depressie in deze leeftijdsgroep lieten niet een gunstig effect zien voor de klasse TCA's. Aan zelfmoord gerelateerde gedragingen (zelfmoord pogingen en gedachten over zelfmoord) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en boosheid) werden vaker gezien in kinderen en adolescenten die met antidepressiva behandeld werden ten opzichte van die met placebo behandeld werden. TCA's worden geassocieerd met een risico op cardiovasculaire bijwerkingen in alle leeftijdsgroepen.

Nortriptyline dient niet in combinatie met een MAOIs te worden gebruikt (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Bij behandeling met een hoge dosis kunnen aritmieën van het hart en ernstige hypotensie voorkomen. Patiënten moeten gevolgd worden op aritmieën bij behandeling met hoge doses. Aritmieën en ernstige hypotensie kunnen zich ook bij patiënten met bestaande hartaandoeningen die behandeld worden met een normale dosis voordoen.

Nortriptyline dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met convulsies, mictiestoornissen/urine retentie, prostaathypertrofie, hyperthyroïdie, paranoïde symptomen en een gevorderde lever of cardiovasculaire aandoening. Voorzichtigheid met doseren is eveneens aanbevolen bij patiënten met een lage bloeddruk.
Voorzichtigheid is geboden in verband met het risico op cardiale aritmieën bij toediening van nortriptyline aan patiënten met hyperthyroïdie of die schildklier medicatie krijgen toegediend.

Voorzichtig doseren alsmede regelmatige en strenge controle is noodzakelijk bij acuut nauwe-kamerhoekglaucoom en een verhoogde intra-oculaire druk.

Verder moet rekening worden gehouden met:
- Een mogelijke verergering van psychotische symptomen wanneer antidepressiva worden toegepast bij patiënten met schizofrenie of andere psychotische stoornissen. Paranoïde gedachten kunnen worden geïntensiveerd.
- Wanneer de depressieve fase van een manisch-depressieve psychose wordt behandeld, kan deze overgaan in de manische fase.
- In verband met de kans op suïcide, vooral in het begin van de behandeling, moet slechts een beperkte hoeveelheid aan de patiënt worden meegegeven.
- Indien zich keelpijn, koorts en symptomen van influenza in de eerste tien weken van de behandeling voordoen, verdient het sterk aanbeveling het bloedbeeld te controleren in verband met een mogelijke agranulocytose.
- Hoewel antidepressiva niet verslavend zijn, kan abrupt afbreken van de behandeling na langdurige toediening misselijkheid, hoofdpijn en malaise teweegbrengen.
- Oudere patiënten zijn vaak gevoeliger voor antidepressiva, in het bijzonder komen orthostatische hypotensie en anticholinerge bijwerkingen voor.
- Anesthetica kunnen het risico op aritmiëen en hypotensie tijdens een behandeling met tri/tetracylische antidepressiva vergroten. Indien mogelijk moet nortriptyline enkele dagen voor een operatie gestopt worden; als een noodoperatie onvermijdelijk is, moet de anesthesist op de hoogte gebracht worden dat de patiënt hiermee behandeld wordt.
- Zoals beschreven is voor andere psychotrope middelen kan nortriptyline de effecten van insuline en glucose veranderen, dit kan aanpassing van de antidiabetische therapie bij diabetische patiënten

nodig maken. Daarbij komt dat de depressieve ziekte zelf ook de glucosebalans van de patiënt kan veranderen.
- Hyperpyrexie is gemeld tijdens behandeling met tricyclische antidepressiva samen met anticholinergica of met neuroleptica, speciaal bij heet weer.

Hulpstoffen
De tabletten bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Gecontraindiceerde combinaties

MAOIs (niet selectieve en selectieve A (moclobemide) en selectieve B (selegiline) – in verband met het risico op serotonine syndroom (zie rubriek 4.3).

Afgeraden combinaties

Sympatomimetische geneesmiddelen: Nortriptyline kan de cardiovasculaire effecten versterken van adrenaline, efedrine, isoprenaline, noradrenaline, fenylefrine en fenylpropanolamine (zoals bv. in lokale en algemene anesthetica en neusdecongestativa).

Adrenerge neuron blokkers: Tricyclische antidepressiva kunnen de antihypertensieve effecten tegengaan van guanethidine, betanidine, reserpine, clonidine en methyldopa. Het wordt aanbevolen om alle antihypertensieve therapie te heroverwegen gedurende behandeling met tricyclische antidepressiva.

Anticholinergica: Tricyclische antidepressiva kunnen de effecten verstreken van deze geneesmiddelen op het oog, het centraal zenuwstelsel, de darmen en de blaas. Gelijktijdig gebruik met deze geneesmiddelen moet worden vermeden in verband met een verhoogd risico op paralytische ileus, hyperpyrexie, enz.

Geneesmiddelen die de QT-interval verlengen, inclusief anti-arrhythmica zoals quinidine, de antihistaminica astemizole en terfenadine, sommige antipsychotica (voornamelijk pimozide en sertindol), cisapride, halofantrine en sotalol kunnen de kans op ventriculaire aritmieën verhogen in combinatie met tricyclische antidepressiva. De tricyclische antidepressiva hebben eigenschappen van klasse I anti-arrhythmica. Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met anti-arrhythmica van deze klasse, betareceptorblokkerende sympathicolytica of calciumantagonisten (calciumstroomblokkerende middelen, met name verapamil) vanwege een potentiërend effect op de AV-geleidingstijd en negatieve inotropie. Bij combinatie met klasse I anti-arrhythmica en gelijktijdig kaliumuitdrijvende diuretica dient men bedacht te zijn op een vertragend effect op de QT-tijd. De serumkaliumconcentratie dient hierbij binnen normale grenzen te worden gehouden.

Antimycotica zoals fluconazol en terbinafine verhogen de serum concentratie van tricyclische antidepressiva en de bijbehorende toxiciteit. Syncope en Torsade de Pointes zijn gemeld.

Combinaties die voorzorgen bij gebruik vereisen:

Onderdrukkers van centraal zenuwstelsel: Nortriptyline kan het sederend effect van alcohol, barbituraten en andere onderdrukkers van centraal zenuw stelsel versterken. De sedatieve werking van antipsychotica, hypnotica, sedativa en anxiolytica en antihistaminica wordt versterkt. Alcohol dient te worden vermeden. De dosering van de genoemde geneesmiddelen dient in voorkomende gevallen te worden verlaagd.

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

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

Bij gelijktijdige toediening van nortriptyline en disulfiram is delirium vermeld.

Gelijktijdige toediening van nortriptyline en elektroshocks kan het gevaar van de behandeling verhogen. Een dergelijke kuur dient beperkt te worden tot patiënten die deze werkelijk nodig hebben.

Tricyclische antidepressiva kunnen de kans op toevallen bij patiënten die tramadol gebruiken verhogen.

Het “serotoninesyndroom" (veranderingen in cognitie, gedrag, functie van het autonoom zenuwstelsel en neuromusculaire activiteit) is met nortriptyline gemeld als dit gelijktijdig met andere serotonineversterkende geneesmiddelen werd toegediend.

Farmacokinetische interacties

<u>Invloed van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van tricyclische antidepressiva</u>

Tricyclische antidepressiva, inclusief nortriptyline, worden gemetaboliseerd door het hepatische cytochroom P450 enzyme CYP2D6. CYP2D6 is polymorf binnen de populatie. Het CYP2D isoenzym kan door verschillende psychotrope of andere geneesmiddelen worden geremd, zoals neuroleptica, serotonine heropname remmers behalve citalopram (wat een zeer zwakke remmer is), betablokkers en nieuwere anti-arrhythmica. Deze geneesmiddelen kunnen een substanciele afname van het metabolisme van tricyclische antidepressiva teweeg brengen, wat kan leiden tot een significante toename van het plasma niveau.

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

Cimetidine, methylfenidaat en calcium-kanaalblokkers verhogen de plasmaniveaus van tricyclische antidepressiva en mogelijke toxiciteit daarvan.

Tricyclische antidepressiva en neuroleptica remmen elkaars metabolisme; dit kan leiden tot een verlaagde convulsie drempel en aanvallen. Het kan nodig zijn de dosering van deze geneesmiddelen aan te passen.

Voor antimycotica zoals fluconazolen terbinafine is beschreven dat ze de serumniveaus van amitriptyline en nortriptyline verhogen.

De plasmaconcentratie van nortriptyline kan toenemen door valproïnezuur. Klinische monitoring wordt derhalve aanbevolen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Bestaande kennis over het gebruik van nortriptyline tijdens de zwangerschap wijst tot nu toe niet op een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. In dierproeven zijn bij hoge doseringen schadelijke effecten gezien (zie sectie 5.3). Nortriptyline kan tijdens de zwangerschap gebruikt worden op strikte indicatie. Doordat de farmacokinetiek tijdens de zwangerschap verandert, vooral in het tweede en derde trimester, wordt aanbevolen de maternale serumspiegels te monitoren. Bij chronisch gebruik en na toediening in de laatste weken kunnen neonatale onthoudingsverschijnselen optreden (o.a. prikkelbaarheid, hypertonie, tremoren, onregelmatige ademhaling, slecht drinken en hard huilen) en eventueel anticholinerge verschijnselen (urineretentie, obstipatie).

Borstvoeding
Tricyclische antidepressiva gaan in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. De relatieve kinddosis is laag en de serumconcentraties bij de zuigeling zijn laag of niet aantoonbaar. Nadelige effecten voor de zuigeling zijn tot nu toe niet gemeld. Borstvoeding kan worden gecontinueerd tijdens nortriptyline therapie indien het verwachte voordeel voor de moeder opweegt tegen de potentiële risico's voor het kind."

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

Nortriptyline is niet een bijzonder sederend geneesmiddel.
Patiënten die worden behandeld met psychotrope geneesmiddelen kunnen een verslechtering in waakzaamheid en aandacht verwachten en dienen te worden gewaarschuwd voor het potentiële risico dat hun rijvaardigheid en vermogen machines te gebruiken wordt beïnvloed.

4.8 Bijwerkingen

Nortriptyline kan vergelijkbare bijwerkingen veroorzaken als andere tricyclische antidepressiva. Enkele van de hieronder genoemde bijwerkingen (zoals geremdheid, droge mond, obstipatie, tremoren en duizeligheid) zouden ook symptomen kunnen zijn van een depressie en nemen vaak af op het moment dat de depressieve staat van een patiënt verbetert.

De bijwerkingen van nortriptyline en/of andere tricyclische antidepressiva worden per orgaansysteem en frequentie vermeld. De frequenties worden als volgt weergegeven: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥ 1/1000, < 1/100); zelden (≥ 1/10000, <1/1000); zeer zelden (< 1/10000), onbekend (kan niet geschat worden op basis van de aanwezige gegevens).

Onderzoeken	Vaak: gewichtstoename, abnormaal ECG, QT verlengd, QRS complex verlengd.
	Soms: verhoogde intraoculaire druk.
	Zelden: gewichtsafname, abnormaal leverfunctie test, verhoogd bloed alkalinefosfatase, verhoogde transaminases.
Hartaandoeningen	Zeer vaak: palpitaties, tachycardie.
	Vaak: atrioventriculair blok, bundeltakblok
	Zelden: aritmieën.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden: beenmergdepressie, agranulocytose, leucopenie, eosinofilie, thrombocytopenie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak: tremor, duizeligheid, hoofdpijn
	Vaak: concentratiestoornissen, smaakstoornis, paresthesie, ataxie.
	Soms: convulsies.
Oogaandoeningen	Zeer vaak: accommodatie-stoornis.
	Vaak: mydriasis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms: tinnitus
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak: droge mond, constipatie, misselijkheid.
	Soms: diarree, braken, tongoedeem.
	Zelden: vergroting speekselklieren, paralytische ileus.
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms: urineretentie.
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak: overmatige transpiratie.
	Soms: uitslag, urticaria, gezichtsoedeem.
	Zelden: alopecia, lichtgevoeligheid.
Endocriene aandoeningen	Onbekend: SIADH
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden: afgenomen eetlust
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak: orthostatische hypotensie.
	Soms: hypertensie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak vermoeidheid
	Zelden: koorts
Lever- en galaandoeningen	Zelden: geelzucht,
	Onbekend: cholestase
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak. erectiestoornis.
	Zelden: gynaecomastie.
Psychische stoornissen	Vaak: verwardheid, afgenomen libido.
	Soms: hypomanie, manie, angst, slapeloosheid, nachtmerries.
	Zelden: delier (bij oudere patiënten), hallucinaties (bij schizofrene patiënten).
	Onbekend: suicidale ideevorming en suicidaal gedrag1, agitatie, rusteloosheid, agressieve uitbarstingen, wanen, orgasmestoornis bij de vrouw, verhoogde libido, desoriëntatie

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

Klasse-effecten

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

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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldingssysteem: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (Website: www.lareb.nl)

4.9 Overdosering

Er zijn behoorlijke verschillen in de reactie op een overdosis per individu. In volwassenen heeft een inname van meer dan 500 mg matig tot ernstige intoxicatie veroorzaakt en minder dan 1000 mg is fataal afgelopen. Bij een opzettelijke overdosis met tricyclische antidepressiva komt inname van meerdere stoffen (waaronder alcohol) veel voor. Omdat de behandeling van een overdosis complex en wisselend is wordt aanbevolen dat de arts contact opneemt met het nationaal vergiftigingeninformatiecentrum voor actuele informatie over de behandeling. De tekenen en symptomen van toxiciteit treden na een overdosis van een tricyclisch antidepressivum snel in, daarom moet ziekenhuiszorg zo snel mogelijk worden ingesteld.

Verschijnselen
De verschijnselen kunnen langzaam en sluipend, of abrupt en plotseling opkomen. Tijdens de eerste uren komen slaperigheid of opgewektheid, agitatie en hallucinaties voor. Anticholinerge symptomen: mydriasis, tachycardie, urine retentie, droge slijmvliezen, afgenomen darmperistaltiek. Convulsies, koorts, plotse depressie van het centraal zenuwstelsel, verlaagd bewustzijn wat kan vorderen tot coma, respiratoire depressie. Cardiale symptomen: aritmieën (ventriculaire tachyaritmieën, torsade de pointes, ventriculaire fibrillatiers). Een ECG laat vaak een verlengd PR-interval zien, verbreding van het QRS-complex, QT prolongatie, T-golf verlaging of inversie, ST segment depressie, en verschillende vormen van hartblok wat kan leiden tot hartstilstand. Verbreding van het QRS-complex correleert gebruikelijk goed met de ernst van de toxiciteit na een overdosis. Hartfalen, hypotensie, cardiogene shock. Metabole acidose, hypokalemie. Tijdens het waken mogelijk confusie, agitatie, hallucinaties en ataxie.

Behandeling
Opname in een ziekenhuis (IC-unit). Behandeling is symptomatisch en ondersteunend. Maagspoeling, zelfs in latere stadia na orale inname, en behandeling met geactiveerde kool. Scherpe observatie van patiënt zelfs in niet gecompliceerde situaties; observatie van het bewustzijnsniveau, pols, bloeddruk en ademhaling. Frequente controle van serum electrolyten en bloed gassen. Indien nodig, het openhouden van de luchtweg door intubatie. Behandeling met

beademingsapparatuur wordt geadviseerd om een ademhalingsstilstand te voorkomen. Continue ECG-monitoring voor 3 tot 5 dagen. Een breed QRS-interval, hartfalen of ventriculaire aritmieën kunnen reageren op alkaline pH in bloed (bicarbonaat of gemiddelde hyperventilatie) en een snelle infusie van hypertonisch natriumchloride (100-200 mmol Na^+). Conventionele antiaritmica kunnen worden gebruikt, zoals lidocaïne bij ventriculaire aritmieën 50 – 100 mg (1 tot 1,5 mg/kg) i.v., daarna 1 – 3 mg/min via i.v. infusie. Cardioversie en defibrilleren indien nodig. Circulatoir falen dient te worden behandeld met plasma-expanders en in ernstige situaties met dobutamine – infusie snelheid initieel 2 – 3 µg/kg per minuut met een toenemende dosering afhankelijk van de respons. Onrust en convulsies kunnen worden behandeld met diazepam.

Psychiatrische follow-up
Omdat overdosering vaak opzettelijk is, kunnen patiënten tijdens de herstelfase suïcide op andere wijze proberen. Verwijzing naar een psychiater kan gewenst zijn.

Behandeling van kinderen
Kinderen zijn bijzonder gevoelig voor cardiotoxiciteit en toevallen. De arts wordt ten sterkste aangeraden contact op te nemen met een vergiftigingencentrum voor specifieke aanwijzingen voor behandeling van kinderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antidepressiva – Niet selectieve monoamine opnameremmer (tricyclisch antidepressivum), ATC- code: N06AA10

Werkingsmechanisme
Nortriptyline is een tricyclisch antidepressivum. Nortriptyline, een secundair amine, is ook de meest actieve metaboliet van amitriptyline. Nortriptyline is een sterkere remmer van de presynaptische noradrenaline heropname dan die van serotonine, terwijl amitriptyline de heropname van noradrenaline en serotonine in gelijke mate remt. Nortriptyline is minder anticholinerg dan amitriptyline maar heeft een vrij sterk antihistaminerg effect en het versterkt de effecten van catecholamines.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Nortriptyline verhoogt het pathologisch verlaagde stemmingsniveau. Wegens zijn centraal stimulerende eigenschappen is nortriptyline van speciale waarde bij depressies waar remming, apathie en gebrek aan initiatief kenmerken van de ziekte zijn. Het antidepressieve effect zet gebruikeling na 2-4 weken in, terwijl het loskomen van de remming behoorlijk eerder kan inzetten. Onder de tricyclische antidepressiva kan nortriptyline een bijzonder laag risico hebben om orthostatische hypertensie te induceren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Orale toediening resulteert in maximum plasmaniveaus na ongeveer 5 uur (T_{max} = 5,5 ±1,9 uur; range 4,0-8,8 uur). De gemiddelde orale biobeschikbaarheid is 51% (F_{abs} = 0,51±0,05; range 0,46-0,59)

Distributie
Het schijnbare verdelingsvolume $(V_d)_ß$, geschat na intraveneuze toediening is 1633±268 l; range 1460-2030 (21±4 l/kg). De plasma eiwitbinding is ongeveer 93%. Nortriptyline passeert de placentabarriere.

Biotransformatie
Het metabolisme van nortriptyline gebeurt door demethylering en hydroxylering gevolgd door conjugatie met glucuronzuur. Het metabolisme is onderhevig aan genetisch polymorfisme (CYP2D6). De voornaamste actieve metaboliet is 10-hydroxynortriptyline, dat in een cis- en een transvorm bestaat waarbij de transvorm domineert in het organisme. N-demethylnortriptyline wordt ook in zekere mate gevormd. De metabolieten hebben hetzelfde profiel als nortriptyline maar zijn wat zwakker. Trans 10-hydroxynortriptyline is meer potent dan de cisvorm. In het plasma domineert de hoeveelheid totaal 10-hydroxynortriptyline maar de meeste van de metabolieten zijn geconjugeerd.

Eliminatie
De eliminatiehalfwaardetijd ($T_{½ß}$) van nortriptyline na perorale toediening is ongeveer 26 uur (25,5±7,9 uur; range 16-38 uur). De gemiddelde systemische klaring (Cl_s) is 30,6±6,9 l/uur; range 18,6-39,6 l/uur.

De excretie verloopt voornamelijk via de urine. De renale eliminatie van onveranderd nortriptyline is onbeduidend (ongeveer 2 %).

In zogende moeders wordt nortriptyline in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. De verhouding melkconcentratie/plasmaconcentratie in vrouwen is 1:2. de geschatte dagelijkse blootstelling van het kind komt gemiddeld overeen met 2% van de aan het moedergewicht gerelateerde dosis nortriptyline (in mg/kg)

Steady state plasmaniveaus van nortriptyline worden voor de meeste patiënten binnen een week bereikt.

Oudere patiënten
In oudere patiënten zijn langere halfwaardetijden en afgenomen orale klaringen (Cl_o) waarden door een verminderd metabolismesnelheid aangetoond.

Verminderde leverfunctie
Leveraandoeningen met een zekere mate van ernst kunnen de hepatische extractie verminderen waardoor hogere plasmaniveaus ontstaan.

Verminderde nierfunctie
Nierfalen heeft geen invloed op de kinetiek.

Polymorfisme
Het metabolisme is onderhevig aan genetisch polymorfisme (CYP2D6)

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie
De therapeutische plasmaconcentratie bij endogene depressie is 50-140 ng/ml (~ 190-530 nmol/l). Niveaus boven de 170-200 ng/ml worden geassocieerd met een toegenomen risico op verstoring van de hartgeleiding in teremen van een verlengd QRS-complex of een AV-blok.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tricyclische antidepressiva als nortriptyline kunnen in proefdieren teratogeniteit veroorzaken, waaronder schedelafwijkingen en encefakole.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Maiszetmeel
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in een witte HDPE-fles, met een witte polypropyleen dop. Een fles bevat 100 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Milstein CV
Patroonsweg 20^{E}
3892 DB Zeewolde

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

RVG 116782

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

31 mei 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.5: 27 maart 2019