

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nortriptyline RIA 10 mg tabletten

Nortriptyline RIA 25 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Nortriptyline RIA 10 mg tabletten:

Elke tablet bevat nortriptylinehydrochloride overeenkomend met 10 mg nortriptyline.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 43,06 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Nortriptyline RIA 25 mg tabletten:

Elke tablet bevat nortriptylinehydrochloride overeenkomend met 25 mg nortriptyline.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 107,65 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Nortriptyline RIA 10 mg tabletten:

Tablet

Biconvexe, witte, ronde tabletten met de opdruk 10 op één zijde (diameter: $5,5 \pm 0,20$ mm)

Nortriptyline RIA 25 mg tabletten:

Tablet

Biconvexe, witte, ronde tabletten met de opdruk 25 op één zijde (diameter: $8,0 \pm 0,20$ mm)

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nortriptyline is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige depressieve episoden bij volwassenen

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen:

De gebruikelijke dosis voor volwassenen is 25 mg drie- of viermaal per dag. De aanvangsdosering dient laag te zijn (10 mg drie- of viermaal per dag) en indien nodig te worden verhoogd. De totale dagdosering kan ook eenmaal daags worden toegediend, meestal 's avonds. Wanneer doseringen van meer dan 100 mg per dag worden toegediend, dient de plasmaspiegel van nortriptyline gemonitord te worden en een optimale concentratie tussen 50 en 150 ng/ml moet worden gehandhaafd. Doseringen boven 150 mg per dag worden niet aanbevolen.

Voor oudere patiënten worden lagere doseringen aanbevolen dan normaal. Lagere doseringen worden ook eerder aanbevolen voor patiënten in dagbehandeling dan voor opgenomen patiënten die scherp in de gaten worden gehouden. De arts dient de behandeling in te stellen met een lage aanvangsdosering en deze gradueel te verhogen, waarbij de klinische reactie en elke aanwijzing voor intolerantie zorgvuldig moeten worden geobserveerd. Na remissie kan langdurige onderhoudsmedicatie nodig zijn met de laagste dosering die terugval voorkomt.

Als een patiënt lichte bijwerkingen ontwikkelt, dient de dosering te worden verlaagd. De behandeling met dit medicijn moet onmiddellijk worden gestaakt als zich ernstige bijwerkingen of allergische reacties voordoen.

Ouderen:

30 tot 50 mg per dag verdeeld over meerdere giften. Dosering dient op een laag niveau te starten (10-20 mg per dag) en zo nodig verhoogd te worden tot de maximale dosering van 50 mg. Als hogere dosering voor een oudere patiënt wordt overwogen, dient controle van het ECG en de plasmaspiegels van nortriptyline plaats te vinden. Bij oudere patiënten is melding gemaakt van hogere plasmaconcentraties van de werkzame nortriptylinemetaboliet 10-hydroxynortriptyline. In één geval werd dit in verband gebracht met evidente cardiotoxiciteit, ondanks het feit dat de nortriptylineconcentraties zich binnen het 'therapeutische bereik' bevonden. Niet de plasmaconcentraties, maar het klinisch bewijs dient bepalend te zijn bij veranderingen in de dosering.

Plasmaspiegels: Optimale effecten van nortriptyline zijn in verband gebracht met plasmaconcentraties van 50 tot 150 ng/ml. Hogere concentraties zouden verband kunnen houden met meer bijwerkingen. Plasmaconcentraties zijn lastig te meten, en artsen dienen zich dan ook te laten adviseren door laboratoriumpersoneel.

Cytochroom P450 iso-enzym CYP2D6 en 'trage metaboliseerders'

Veel antidepressiva (tricyclische antidepressiva, waaronder nortriptyline en selectieve serotonineheropnameremmers en anderen) worden gemetaboliseerd via het hepatische cytochroom P450 iso-enzym CYP2D6. Drie tot tien procent van de bevolking heeft een verlaagde iso-enzymactiviteit ('trage metaboliseerders') en kan plasmaconcentraties hebben die hoger zijn dan verwacht bij normale dosering. Het percentage trage metaboliseerders in een bevolkingsgroep wordt ook beïnvloed door de etnische oorsprong van deze groep.

Verminderde nierfunctie

Nierfalen heeft geen invloed op de kinetische eigenschappen van nortriptyline. Dit middel kan in de gebruikelijke doses worden gegeven aan patiënten met nierfalen.

Verminderde leverfunctie

In gevallen van verminderde leverfunctie wordt zorgvuldige dosering en indien mogelijk een plasmaspiegelbepaling aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Nortriptyline mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, omdat de veiligheid en werkzaamheid niet zijn bepaald voor deze leeftijdsgroep (zie rubriek 4.4).

Duur van de behandeling

Het antidepressieve effect zet gewoonlijk na 2-4 weken in. Een behandeling met antidepressiva is symptomatisch en moet daarom gedurende passende tijd worden voortgezet, gewoonlijk tot 6 maanden, om een terugval te voorkomen.

Stopzetten van de behandeling

Als de therapie gestopt wordt moet het gebruik van nortriptyline geleidelijk worden afgebouwd gedurende enkele weken.

Wijze van toediening

Voor orale toediening.

4.3 Contra-indicaties

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

Recent myocardinfarct, enige vorm van hartblokkade of andere hartritme stoornissen en coronaire insufficiëntie.

Ernstige leveraandoeningen.

Gelijktijdig gebruik met MAO-remmers (monoamine-oxidaseremmers) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5). Gelijktijdig gebruik van nortriptyline en een MAO-remmer zou kunnen leiden tot het serotoninesyndroom (een combinatie van symptomen, waaronder mogelijk agitatie, verwardheid, tremor, myoklonie en hyperthermie).

Behandeling met nortriptyline kan 14 dagen na beëindiging van een MAO-remmer, en minimaal 1 dag na beëindiging van de reversibele MAO-remmer moclobemide, van start gaan.

Behandeling met MAO-remmers kan 14 dagen na beëindiging van nortriptylinetherapie van start gaan.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

Depressie wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcidegerelateerde 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 gemonitord worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Algemene klinische ervaring wijst erop dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcidegerelateerde 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 moeten tijdens de behandeling zeer goed gemonitord worden. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken met 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, in het bijzonder hoog-risico patiënten, dienen nauwkeurig gemonitord te worden tijdens de behandeling, zowel in het begin van de behandeling als 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 van de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Het gebruik van nortriptyline moet, indien mogelijk, worden vermeden bij patiënten met nauwekamerhoekglaucoom of symptomen die duiden op prostaathypertrofie.

Ontwenningssverschijnselen, waaronder slapeloosheid, prikkelbaarheid en overmatig zweten, kunnen zich voordoen bij abrupte beëindiging van de behandeling.

Het gebruik van nortriptyline bij schizofrene patiënten kan leiden tot verergering van de psychose of activering van latent aanwezige schizofrene symptomen. Toediening aan overactieve of geagiteerde patiënten kan ertoe leiden dat angst en agitatie toenemen.

Kruisgevoeligheid tussen nortriptyline en andere tricyclische antidepressiva is mogelijk.

Nortriptyline mag alleen aan patiënten met een cardiovasculaire aandoening worden toegediend indien zij nauwlettend gemonitord worden, omdat het geneesmiddel sinustachycardie kan veroorzaken en de geleidingstijd kan verlengen. Myocardinfarct, aritmie en beroerten zijn voorgekomen. Het is aannemelijk dat aritmieën kunnen voorkomen bij hoge doseringen. Aritmieën kunnen zich ook voordoen bij patiënten met bestaande hartaandoeningen die behandeld worden met een normale dosering.

Verlenging van het QT-interval

Gevallen van een verlengd QT-interval en aritmie zijn gemeld tijdens de postmarketingfase. Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij patiënten met significante bradycardie, patiënten met gedecompenseerd hartfalen of patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval verlengen. Elektrolytenstoornissen (hypokaliëmie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie) zijn aandoeningen waarvan bekend is dat ze het risico op aritmie verhogen.

De toediening van anesthetica tijdens de behandeling met tricyclische antidepressiva kan het risico op aritmieën en hypotensie verhogen. De behandeling met dit geneesmiddel moet indien mogelijk verscheidene dagen voor de ingreep worden gestaakt. Als een medische noodingreep onvermijdelijk is, moet de anesthesist op de hoogte worden gebracht van het feit dat de patiënt dit geneesmiddel gebruikt (zie rubriek 4.5).

In verband met de mogelijke ontwikkeling van cardiale aritmie, is uiterste voorzichtigheid geboden bij toediening van nortriptyline aan patiënten met hyperthyreoïdie of patiënten die met schildkliermedicatie worden behandeld.

Indien mogelijk, moet het gebruik van nortriptyline worden vermeden bij patiënten met epilepsie in de anamnese. Als het echter toch gebruikt wordt, dient de patiënt nauwlettend geobserveerd te worden

gedurende de aanvangsperiode van de behandeling, omdat bekend is van nortriptyline dat het de convulsiedrempel verlaagt.

Vooraf ouderen hebben kans op bijwerkingen, in het bijzonder agitatie, verwardheid en orthostatische hypotensie. Het gebruik van nortriptyline kan problematische vijandigheid opwekken bij patiënten.

Het gebruik van nortriptyline moet, indien mogelijk, worden vermeden bij patiënten met nauwekamerhoekglaucoom of symptomen die duiden op prostaathypertrofie.

Het risico op zelfmoordpogingen bij depressieve patiënten blijft ook na de aanvangsperiode van de behandeling bestaan. Dit risico dient elke keer in overweging te worden genomen bij het vaststellen van de toe te dienen hoeveelheid medicatie.

Bij patiënten met bipolaire stoornis in de depressieve fase kan het gebruik van nortriptyline leiden tot overgang in de manische fase. In deze gevallen moet nortriptyline worden stopgezet.

Nortriptyline mag, indien noodzakelijk, worden toegediend in combinatie met elektroconvulsieve therapie, hoewel dit kan leiden tot toename van de risico's.

Er is melding gemaakt van zowel stijging als daling van de bloedsuikerspiegel. Significante hypoglykemie is gemeld bij een diabetes type 2-patiënt met een onderhoudsdosering chloorpropamide (250 mg/dag), nadat hier nortriptyline (125 mg/dag) aan was toegevoegd.

Nortriptyline moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met urineretentie, stenose van de pylorus of paralytische ileus.

Er is melding gemaakt van hyperpyrexie gedurende behandeling met tricyclische antidepressiva in combinatie met anticholinergica of neuroleptica, in het bijzonder tijdens warm weer.

Serotoninesyndroom

Gelijktijdige toediening van Nortriptyline 10 mg tabletten en buprenorfine kan resulteren in serotonine syndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening (zie sectie 4.5).

Symptomen van serotonine syndroom kunnen zijn mentale toestand veranderingen, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen, en / of gastro-intestinale symptomen.

Pediatrische patiënten

Nortriptyline mag niet worden gebruikt bij de behandeling van depressie in kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar. Studies over depressie bij deze leeftijdscategorie toonden geen gunstig effect voor de klasse tricyclische antidepressiva. Suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) werden vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Dit risico kan niet worden uitgesloten met nortriptyline. Daarnaast wordt nortriptyline in verband gebracht met een risico op cardiovasculaire bijwerkingen in alle leeftijdscategorieën.

Daarnaast ontbreken langetermijnveiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en cognitieve- en gedragsontwikkeling.

Hulpstoffen

De tabletten bevatten lactose.

Patiënten met zeldzame erfelijke afwijkingen van galactosetolerantie, personen met Lapp-lactase deficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Kans dat nortriptyline invloed heeft op andere geneesmiddelen

Nortriptyline 10 mg Tabletten moeten voorzichtig worden gebruikt wanneer ze worden toegediend met: Buprenorfine als het risico van serotonine syndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, wordt verhoogd (zie sectie 4.4).

Gecontraïndiceerde combinaties

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

Combinaties die niet worden aangeraden

Sympathomimetica

Nortriptyline mag niet worden toegediend met sympathomimetica zoals adrenaline, efedrine, isoprenaline, noradrenaline, fenylefrine en fenylpropanolamine (zoals bv. in lokale en algemene anesthetica en neusdecongestativa).

Adrenerge neuronblokkers/antihypertensiva

Nortriptyline kan de antihypertensieve effecten van guanethidine, debrisoquine, betanidine, **methyldopa** en mogelijk clonidine verlagen. Gelijktijdige toediening van reserpine heeft een ‘stimulerend’ effect laten zien bij sommige depressieve patiënten. Het wordt aanbevolen om alle antihypertensieve therapieën te evalueren tijdens de behandeling met tricyclische antidepressiva.

Anticholinergica

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

Geneesmiddelen die de QT-interval verlengen, waaronder antiaritmica zoals kinidine, de antihistaminica astemizol en terfenadine, sommige antipsychotica (voornamelijk pimozide en sertindol), cisapride, halofantrine en sotalol kunnen de kans op ventriculaire aritmieën verhogen in combinatie met tricyclische antidepressiva.

Wees voorzichtig bij het gelijktijdig gebruik van nortriptyline 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 nortriptyline en diuretica die hypokaliëmie induceren (bijv. furosemide).

Thioridazine: Gelijktijdig toedienen van nortriptyline 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 nortriptyline 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

Middelen die het CZS onderdrukken: Nortriptyline kan het sederend effect van alcohol, **barbituraten en andere onderdrukkers van CZS** versterken.

Vermogen van andere geneesmiddelen om nortriptyline te beïnvloeden

Tricyclische antidepressiva (TCA) waaronder nortriptyline worden voornamelijk gemetaboliseerd door verschillende hepatische cytochroom-P450-isozymen (bijv. CYP1A2, CYP2C, CYP2D6, CYP3A4).

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 duidelijke toenames in de plasmaconcentraties. Overweeg om de TCA-plasmaspiegels te monitoren 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 nortriptyline 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.

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

Tricyclische antidepressiva en neuroleptica 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.

In aanwezigheid van ethanol namen de plasmaconcentraties van nortriptyline toe.

De plasmaconcentratie van Nortriptyline kan worden verhoogd met valproïnezuur. Klinische monitoring wordt daarom aanbevolen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is slechts een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van nortriptyline bij zwangere vrouwen. Dierexperimentele studies zijn ontoereikend wat betreft bewijs voor reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Daarom dient dit geneesmiddel niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap of bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd, tenzij het verwachte voordeel voor de patiënt opweegt tegen het mogelijke risico.

Na toediening in de laatste weken van de zwangerschap kunnen neonatale ontweningsverschijnselen optreden. Dit omvat o.a. prikkelbaarheid, hypertonie, tremor, onregelmatige ademhaling en mogelijk anticholinerge verschijnselen (urineretentie, constipatie).

Borstvoeding

Nortriptyline wordt uitgescheiden in de moedermelk (overeenkomend met 0,6%–1% van de maternale dosis). Bijwerkingen in de zuigeling zijn tot nu toe niet gemeld. Nortriptyline kan tijdens borstvoeding worden gebruikt indien het verwachte voordeel voor de moeder opweegt tegen de potentiële risico's voor het kind. Observatie van het kind wordt geadviseerd, zeker tijdens de eerste vier maanden na de geboorte.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van nortriptyline op de vruchtbaarheid van de mens.

De 'parent substance' amitriptyline werd in verband gebracht met een effect op de vruchtbaarheid bij ratten, namelijk een verminderd aantal zwangerschappen. (Zie rubriek 5.3.)

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

Nortriptyline heeft een matige invloed op het vermogen om voertuigen te besturen en machines te gebruiken. Nortriptyline kan afbreuk doen aan de psychische en/of fysieke vaardigheden die nodig zijn bij de uitvoering van risicovolle taken, zoals het bedienen van machines of het besturen van een auto. De patiënt moet hiervan op de hoogte worden gebracht.

4.8 Bijwerkingen

In de lijst hieronder wordt de volgende conventie gebruikt:

MedDRA Systeem/orgaanklassen / voorkeursterm

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), onbekend (kan niet bepaald worden met de beschikbare gegevens).

Orgaansysteem	Frequentie	Voorkeursterm
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Beenmergdepressie, agranulocytose, leukopenie, eosinofilie, trombocytopenie
Endocriene aandoeningen	Niet bekend	Syndroom van inadequate ADH-secretie (SIADH)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden	Verminderde eetlust
	Niet bekend	Veranderingen in de bloedsuikerspiegels
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Agressie
	Vaak	Verwardheid, verminderd libido, agitatie
	Soms	Hypomanie, manie, angst, insomnia, nachtmerries
	Zelden	Delirium (bij oudere patiënten), hallucinaties (bij patiënten met schizofrenie)
	Niet bekend	*Suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag, paranoia
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Tremor, duizeligheid, hoofdpijn
	Vaak	Concentratiestoornissen, dysgeusie, paresthesie, ataxie
	Soms	Convulsie
	Zeer zelden	Acathisie, dyskinesie
	Niet bekend	Extapiramidale stoornis
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Accommodatiestoornis
	Vaak	Mydriasis
	Zeer zelden	Acuut glaucoom
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen	Zeer vaak	Palpitaties, tachycardie
	Vaak	Atrioventriculair blok, bundeltakblok
	Soms	Flauwvallen, verergering van hartfalen
	Zelden	Aritmie
	Zeer zelden	Cardiomyopathieën, torsade de pointes
	Niet bekend	Overgevoeligheidsmyocarditis
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Orthostatische hypotensie
	Soms	Hypertensie
	Niet bekend	Hyperthermie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Verstopte neus
	Zeer zelden	Allergische ontsteking van respectievelijk de longblaasjes en van het longweefsel

		(alveolitis, syndroom van Löffler)
Maagdarmstelselaandoeningen	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	Alopecie, lichtgevoeligheidsreactie
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Mictiestoornissen
	Soms	Urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Erectiestoornissen
	Soms	Galactorroe
	Zelden	Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid, dorst
	Zelden	Pyrexie
Onderzoeken	Zeer vaak	Gewichtstoename
	Vaak	Afwijkend electrocardiogram, QT-verlenging op electrocardiogram, QRS-complex verlengd op electrocardiogram, hyponatriëmie
	Soms	Verhoogde intraoculaire druk
	Zelden	Gewichtsafname Afwijkende leverfunctietest, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogde transaminasen

*Gevalen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag zijn gemeld tijdens behandeling met nortriptyline of kort na beëindiging van de behandeling (zie rubriek 4.4)

Ontwenningssverschijnselen: Het plotseling stopzetten van de behandeling na langdurige medicatie kan leiden tot misselijkheid, hoofdpijn en algehele malaise.

Klasse-effecten:

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

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

gemonitord. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Tekenen en symptomen: 50 mg van een tricyclisch antidepressivum kan voor een kind een overdosis zijn. Van de patiënten die nog leefden bij het eerste contact, is een mortaliteit van 0-15 % gemeld. Symptomen kunnen binnen enkele uren optreden. Deze kunnen zijn: troebel zicht, verwardheid, rusteloosheid, duizeligheid, hypothermie, hyperthermie, agitatie, braken, hyperactieve reflexen, verwijde pupillen, koorts, snelle hartslag, verminderde darmgeluiden, droge mond, niet kunnen plassen, myoklonische schokken, toevallen, respiratoire depressie, nierfalen door myoglobulinurie, nystagmus, ataxie, dysartrie, choreoathetose, coma, hypotensie en hartritmestoornissen. Hartgeleiding kan worden vertraagd, met verlenging van het QRS-complex en QT-intervallen, rechterbundeltak- en AV-blok, ventriculaire tachyritmieën (waaronder torsade de pointes en fibrilleren) en overlijden. Verlenging van de QRS-duur tot meer dan 100 msec wijst op een ernstige vorm van toxiciteit. De afwezigheid van sinustachycardie is geen garantie voor een gunstig verloop. Hypotensie kan worden veroorzaakt door vasodilatatie, centrale en perifere alfa-adrenerge blokkade, en cardiale depressie. Bij een gezond en jong persoon kan langdurige resuscitatie effectief zijn; een patiënt overleefde een 5 uur durende hartmassage.

Behandeling: Symptomatische en ondersteunende therapie wordt aanbevolen. Geactiveerde kool kan effectiever zijn dan laten braken of maagspoeling om absorptie te beperken.

Ventriculaire aritmieën, in het bijzonder wanneer zij gepaard gaan met verlengde QRS-intervallen, kunnen reageren op alkalisering door hyperventilatie of toediening van natriumbicarbonaat. Serumelektrolyten dienen gemonitord en bepaald te worden. Refractaire aritmieën kunnen reageren op propranolol, bretylium of lignocaïne. Kinidine en procainamide mogen normaal gesproken niet gebruikt worden, omdat zij zorgen voor verergering van aritmieën en een door de overdosis toch al vertraagde geleiding.

Toevallen kunnen reageren op diazepam. Fenytoïne kan worden gebruikt ter behandeling van toevallen en hartritmestoornissen. Fysostigmine kan werken tegen atriale tachycardie, immotiliteit van de ingewanden, myoklonische trekkingen en somnolentie. De effecten van fysostigmine kunnen van korte duur zijn.

Diurese en dialyse hebben weinig effect. Hemoperfusie is niet aangetoond. Er dient langdurig gemonitord te worden, ten minste tot de QRS-duur normaal is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antidepressiva. ATC-code: N06AA10

Nortriptyline is een tricyclisch antidepressivum dat qua werking en gebruik sterk overeenkomt met amitriptyline. Het is de belangrijkste actieve metabooliet van amitriptyline.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De biotransformatie van nortriptyline geschiedt gedeeltelijk via hydroxylatie (mogelijk tot actieve metabolieten). N-oxidatie en conjugatie met glucuronzuur. Nortriptyline wordt uitgebreid verdeeld over het lichaam en in grote mate gebonden aan plasma- en weefseiwitten. De plasmaconcentratie van nortriptyline kan per individu zeer sterk verschillen; een simpele correlatie met de therapeutische respons is niet bepaald.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Nortriptyline remt de ionenkanalen die verantwoordelijk zijn voor de cardiale geleiding (SCN5A- en hERG-kanalen) in het bovenste micromolaire bereik van de therapeutische plasmaconcentraties. Daarom kan nortriptyline het risico op hartaritmieën vergroten (zie rubriek 4.4).

Voor nortriptyline is geen mutageen potentieel waargenomen.

De reproductietoxiciteit van nortriptyline is niet bij dieren onderzocht. Voor de 'parent substance' amitriptyline zijn alleen bij hoge doseringen teratogene effecten en vertraagde ontwikkeling waargenomen. Er was ook een mogelijke associatie met een effect op de vruchtbaarheid bij ratten, namelijk een verminderd aantal zwangerschappen. Het is niet bekend wat de reden is voor het effect op de vruchtbaarheid.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maiszetmeel
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen:

PVDC/PVC-Al witte, opake blisterverpakking

Verpakkingsgrootte: 7, 10, 14, 15, 20, 25, 28, 30, 42, 45, 50, 56, 60, 70, 75, 84, 90, 98, en 100 tabletten.

PA/Al/PVC-Al blisterverpakking

Verpakkingsgrootte: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 en 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

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

RIA Generics Limited

The Black Church

St. Mary's Place, Dublin 7

D07 P4AX

Ierland

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

Nortriptyline RIA 10 mg tabletten : RVG 120411

Nortriptyline RIA 25 mg tabletten : RVG 120413

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 februari 2018

Datum van laatste verlenging: 1 augustus 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 9: 1 augustus 2022.