

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nortriptyline Glenmark 10 mg filmomhulde tabletten  
Nortriptyline Glenmark 25 mg filmomhulde tabletten  
Nortriptyline Glenmark 50 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet van 10 mg bevat nortriptylinehydrochloride overeenkomend met 10 mg nortriptylinebase.  
Elke tablet van 25 mg bevat nortriptylinehydrochloride overeenkomend met 25 mg nortriptylinebase.  
Elke tablet van 50 mg bevat nortriptylinehydrochloride overeenkomend met 50 mg nortriptylinebase.

Hulpstof met bekend effect:

Elke 10 mg tablet bevat 12 mg lactosemonohydraat.  
Elke 25 mg tablet bevat 30 mg lactosemonohydraat.  
Elke 50 mg tablet bevat 60 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

10 mg

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met de opdruk 'Y' aan de ene kant en '72' op de andere kant.

25 mg

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met de opdruk 'Y73' aan de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

50 mg

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met de opdruk 'Y374' aan de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Nortriptyline is geïndiceerd voor de behandeling van depressieve episodes bij volwassenen

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

**Volwassenen:** De gebruikelijke dosering voor volwassenen is 25 mg drie of vier maal per dag. De aanvangsdosering dient laag te zijn, bv. 10 mg drie of vier maal per dag en deze moet indien nodig 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/moet worden gehandhaafd. Doseringen boven 150 mg per dag worden niet aanbevolen.

Voor oudere patiënten worden lagere doseringen dan normaal aanbevolen. 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 worden geobserveerd. Na remissie kan langdurige onderhoudsmedicatie nodig zijn op 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. Klinisch bewijs, niet plasmaconcentraties, 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 deskundig laboratoriumpersoneel.

#### Cytochroom P450 iso-enzym CYP2D6 en 'trage metaboliseerders'

Veel antidepressiva (onder andere de tricyclische antidepressiva, waaronder nortriptyline en selectieve serotonine heropnameremmers) 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 langere tijd worden voortgezet, gewoonlijk 6 maanden of langer, om een terugval te voorkomen.

#### Stopzetten van de behandeling

Als de therapie gestopt wordt moet het gebruik van het middel 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.
- 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 irreversibele niet-selectieve 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.
- Recent myocardinfarct, enige vorm van hartblok ( bepaalde stoornis in de prikkelgeleiding in het hart, leidend tot hartritmestoornissen (atrioventriculair blok; AV-blok)) of andere hartritmestoornissen en coronaire insufficiëntie.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### **Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening**

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan 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 gevolgd 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 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 moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd 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 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 van de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

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. Bij manisch-depressieve patiënten kan het gebruik van nortriptyline symptomen van de manische fase veroorzaken. In dat geval dient de behandeling met nortriptyline te worden gestaakt.

Kruisgevoeligheid tussen nortriptyline en andere tricyclische antidepressiva is mogelijk.

Bij de behandeling van patiënten met ernstig leverlijden moet er voorzorg in acht genomen worden.

Nortriptyline mag alleen aan patiënten met een cardiovasculaire aandoening worden toegediend indien zij nauwlettend gevolgd worden, omdat het geneesmiddel sinustachycardie kan veroorzaken en de geleidingstijd kan verlengen. Myocardinfarct, aritmie en beroerten zijn voorgekomen. 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.

Hartritmestoornissen kunnen optreden bij een hoge dosering. Ze kunnen ook optreden bij patiënten met reeds bestaande hartaandoeningen die een normale dosering gebruiken.

Demaskering van het Brugada-syndroom is gemeld bij patiënten die werden behandeld met nortriptyline. Het Brugada-syndroom is een zeldzame erfelijke aandoening van het natriumkanaal in het hart met kenmerkende ECG-veranderingen (ST-segmentverhoging en Tgolfafwijkingen in de rechter precordiale afleidingen), die kunnen leiden tot een hartstilstand en/of plotselinge dood. Nortriptyline moet in het algemeen worden vermeden bij patiënten met het Brugada-syndroom of bij patiënten bij wie het vermoeden bestaat dat ze het Brugada-syndroom hebben. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met risicofactoren zoals een familiegeschiedenis van hartstilstand of plotselinge dood (zie rubrieken 4.8 en 4.9).

### Serotoninesyndroom

Gelijktijdige toediening van Nortriptyline Glenmark met opioïden (bijv. buprenorfine) kan resulteren in het serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening (zie rubriek 4.5).

Als gelijktijdige behandeling met andere serotonerg werkzame stoffen klinisch gerechtvaardigd is, wordt zorgvuldige observatie van de patiënt geadviseerd, in het bijzonder gedurende het begin van de behandeling en bij verhogingen van de dosis.

Symptomen van het serotoninesyndroom kunnen onder meer zijn: veranderingen in mentale status, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen.

Bij vermoeden van het serotoninesyndroom moet afhankelijk van de ernst van de symptomen dosisverlaging of stopzetting van de behandeling worden overwogen.

### Verlenging van het QT-interval

Gevalen 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.

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 nauwe-kamerhoek-glaucoom of symptomen die duiden op prostaathypertrofie.

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.

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).

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.

### **Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar**

Nortriptyline mag niet worden gebruikt bij de behandeling van depressie in kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Studies over depressie bij deze leeftijdscategorie toonden geen gunstig effect voor de klasse tricyclische antidepressiva. Studies met andere klassen van antidepressiva (SSRI's en SNRI's) hebben aangetoond dat het risico op zelfmoord, zelfverwonding en vijandigheid gerelateerd is aan deze geneesmiddelen. 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 lange-termijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling (zie ook rubriek 4.8, Bijwerkingen en rubriek 4.9, Overdosering).

Waarschuwingen: Omdat tijdens de eerste weken van de behandeling wellicht nog geen verbetering optreedt, moeten patiënten zorgvuldig worden gevolgd tijdens deze periode, met name patiënten met een hoog risico op zelfmoord.

Nortriptyline Glenmark bevat lactose. Als uw arts u verteld heeft dat u overgevoelig bent voor bepaalde suikers, dient u contact op te nemen met uw arts voor u dit geneesmiddel inneemt.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### 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).

### Afgeraden combinaties

#### Sympathicomimetica

Nortriptyline mag niet worden toegediend met sympathomimetica zoals adrenaline, efedrine, isoprenaline, noradrenaline, fenylefrine en fenylpropranolamine (**zoals bijvoorbeeld in lokale en algemene anesthetica en neusdecongestiva**).

#### Adrenerge neuronblokkers/antihypertensiva

Nortriptyline kan de antihypertensieve effecten van guanethidine, debrisoquine, betanidine, **methyldopa** en mogelijk clonidine tegengaan. Gelijktijdige toediening van reserpine heeft een ‘stimulerend’ effect laten zien bij sommige depressieve patiënten. Het wordt aanbevolen om alle antihypertensieve therapieën te monitoren 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 anti-aritmica 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.

Opioïden: Nortriptyline Glenmark moet met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met opioïden (bijv. buprenorfine) omdat het risico op het serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening, dan verhoogd wordt (zie rubriek 4.4).

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.

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 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 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.

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.

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.

De plasmaconcentratie van nortriptyline kan toenemen door valproïnezuur. Klinische monitoring wordt derhalve 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 middel 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 ontwenningsverschijnselen optreden. Dit omvat o.a. prikkelbaarheid, hypertonie, tremor, onregelmatige ademhaling, zwakke zuigreflex en mogelijk anticholinerge verschijnselen (urineretentie, constipatie).

### Borstvoeding

Nortriptyline wordt in beperkte mate 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 weken na de geboorte.

## Vruchtbaarheid

De reproductietoxiciteit van nortriptyline is niet bij dieren onderzocht. Het moederproduct amitriptyline werd geassocieerd 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 de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

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 met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).*

<b>MedDRA SOC</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Voorkeursterm</b>
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	<i>Zelden</i>	<i>Beenmergdepressie, agranulocytose, leukopenie, eosinofilie, trombocytopenie</i>
<i>Endocriene aandoeningen</i>	<i>Niet bekend</i>	<i>Syndroom van inadequate ADH-secretie (SIADH)</i>
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	<i>Zelden</i>	<i>Verminderde eetlust</i>
	<i>Niet bekend</i>	<i>Veranderingen in de bloedsuikerspiegels, hyponatriëmie</i>
<i>Psychische stoornissen</i>	<i>Zeer vaak</i>	<i>agressie</i>
	<i>Vaak</i>	<i>Verwardheid, verminderd libido, agitatie</i>
	<i>Soms</i>	<i>Hypomanie, manie, angst, insomnia, nachtmerries</i>
	<i>Zelden</i>	<i>Delirium (bij oudere patiënten), hallucinaties (bij patiënten met schizofrenie)</i>
	<i>Niet bekend</i>	<i>*Suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag, paranoia</i>
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	<i>Zeer vaak</i>	<i>Tremor, duizeligheid, hoofdpijn</i>
	<i>Vaak</i>	<i>Concentratiestoornissen, smaakstoornissen, paresthesie, ataxie</i>
	<i>Soms</i>	<i>Aanval van bewusteloosheid met spiertrekkingen (convulsie).</i>
	<i>Zelden</i>	<i>Akathisie, dyskinesie</i>
	<i>Niet bekend</i>	<i>Extapiramidale stoornis</i>



<i>Oogaandoeningen</i>	<i>Zeer vaak</i>	<i>Accommodatiestoornis</i>
	<i>Vaak</i>	<i>Mydriase</i>
	<i>Zeer zelden</i>	<i>Acuut glaucoom</i>
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	<i>Soms</i>	<i>Tinnitus</i>
<i>Hartaandoeningen</i>	<i>Zeer vaak</i>	<i>Palpitaties, tachycardie</i>
	<i>Vaak</i>	<i>Atrioventriculair blok, bundeltakblok</i>
	<i>Soms</i>	<i>Flauwvallen, verergering van hartfalen</i>
	<i>Zelden</i>	<i>Aritmie</i>
	<i>Zeer zelden</i>	<i>Cardiomyopathieën, torsade de pointes</i>
	<i>Niet bekend</i>	<i>Overgevoeligheidsmyocarditis, Brugada-syndroom (demaskering).</i>
<i>Bloedvataandoeningen</i>	<i>Vaak</i>	<i>Orthostatische hypotensie</i>
	<i>Soms</i>	<i>Hypertensie</i>
	<i>Niet bekend</i>	<i>Hyperthermie</i>
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	<i>Zeer vaak</i>	<i>Verstopte neus</i>
	<i>Zeer zelden</i>	<i>Allergische ontsteking van respectievelijk de longblaasjes en van het longweefsel (alveolitis, syndroom van Löffler)</i>
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	<i>Zeer vaak</i>	<i>Droge mond, obstipatie, misselijkheid</i>
	<i>Soms</i>	<i>Diarree, braken, tongoedeem</i>
	<i>Zelden</i>	<i>Speekselkliervergroting, paralytische ileus</i>
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	<i>Soms</i>	<i>Leverinsufficiëntie (bijv. cholestatische leverziekte)</i>
	<i>Zelden</i>	<i>Geelzucht</i>
	<i>Niet bekend</i>	<i>Hepatitis</i>
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	<i>Zeer vaak</i>	<i>Hyperhidrose</i>
	<i>Soms</i>	<i>Uitslag, urticaria, gezichtsoedeem</i>
	<i>Zelden</i>	<i>Alopecia, lichtgevoeligheidsreactie</i>
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	<i>Soms</i>	<i>Urineretentie</i>
	<i>Vaak</i>	<i>Mictiestoornissen</i>
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	<i>Vaak</i>	<i>Erectiestoornissen</i>
	<i>Soms</i>	<i>Galactorroe</i>
	<i>Zelden</i>	<i>Gynaecomastie</i>
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	<i>Vaak</i>	<i>Vermoeidheid, dorst</i>
	<i>Zelden</i>	<i>Pyrexie</i>
<i>Onderzoeken</i>	<i>Zeer vaak</i>	<i>Gewichtstoename</i>
	<i>Vaak</i>	<i>Afwijkend electrocardiogram,</i>

		<i>QT-verlenging op electrocardiogram, QRS-complex verlengd op electrocardiogram, hyponatriëmie</i>
	<i>Soms</i>	<i>Verhoogde intraoculaire druk</i>
	<i>Zelden</i>	<i>Gewichtsafname Afwijkende leverfunctietest, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogde transaminasen</i>

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

*Ontwenningverschijnselen:*

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 gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://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, dysarthrie, choreoathetose, coma, hypotensie en hartritmestoornissen. Hartgeleiding kan worden vertraagd, met verlenging van het QRS-complex en QT-intervallen, rechterbundeltak- en AV-blok, ventriculaire tachyarritmieën (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 heilzaam verloop. Hypotensie kan worden veroorzaakt door vasodilatatie, centrale en perifere alfa-adrenerge blokkade, en myocarddepressie. Bij een gezond en jong persoon kan langdurige resuscitatie effectief zijn; een patiënt overleefde een 5 uur durende hartmassage.

In het kader van het toezicht na het in de handel brengen zijn Brugada-syndroom (demaskering) en Brugada ECG-patroon (BEP) gemeld in verband met een overdosis

nortriptyline.

*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 gecontroleerd en bepaald te worden. Refractaire aritmieën kunnen reageren op propranolol, bretylium of lignocaïne. Kinidine en procaïnamide 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 schokken en somnolentie. De effecten van fysostigmine kunnen van korte duur zijn.

Diurese en dialyse hebben weinig effect. Hemoperfusie is niet aangetoond. Er dient langdurig gecontroleerd 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 metaboolieten). N-oxidatie en conjugatie met glucuronzuur. Nortriptyline wordt uitgebreid verdeeld over het lichaam en in grote mate gebonden aan plasma- en weefselvitten. 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 het moederproduct amitriptyline zijn alleen bij hoge doseringen teratogene effecten en vertraagde ontwikkeling, zoals craniale malformaties en encefalokèle waargenomen. Er was ook een mogelijke associatie met het 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**

### **Kern van de tablet:**

Lactosemonohydraat  
Calciumwaterstoffosfaat dihydraat  
Gepregelatiniseerd zetmeel  
Magnesiumstearaat

### **Filmomhulling (Opadry 21M580023 wit):**

Hypromellose (E464)  
Titaandioxide (E171)  
Ethylcellulose 7cP  
Glycerol (E422)  
Watervrij ethanol

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PVDC-Alu blisterverpakkingen  
Verpakkingsgrootten: 20, 24, 25, 30, 50, 56, 100 en 500 tabletten

HDPE-flessen met polypropyleen dop en heatseal  
Verpakkingsgrootten: 100 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere hantering**

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

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

Glenmark Arzneimittel GmbH,  
Industriestr. 31,  
82194 Gröbenzell,  
Duitsland

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

Nortriptyline Glenmark 10 mg filmomhulde tabletten – RVG 120984  
Nortriptyline Glenmark 25 mg filmomhulde tabletten – RVG 120985  
Nortriptyline Glenmark 50 mg filmomhulde tabletten – RVG 120986

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 maart 2018

Datum van laatste verlenging: 15 februari 2023

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.8 en 4.9: 13 februari 2024