

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nortriptyline Mylan 10 mg, filmomhulde tabletten

Nortriptyline Mylan 25 mg, filmomhulde tabletten

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke 10 mg filmomhulde tablet bevat 11,4 mg nortriptylinehydrochloride overeenkomend met 10 mg nortriptyline.

Elke 25 mg filmomhulde tablet bevat 28,5 mg nortriptylinehydrochloride overeenkomend met 25 mg nortriptyline.

#### Hulpstof met bekend effect:

Elke 10 mg filmomhulde tablet bevat 25,5 mg lactose.

Elke 25 mg filmomhulde tablet bevat 63,7 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet (tablet).

10 mg tablet: witte, ronde, filmomhulde tablet, 5,5 mm in diameter en aan één zijde bedrukt met '10'.

25 mg tablet: witte, ronde, filmomhulde tablet, 8 mm in diameter en aan één zijde bedrukt met '25'.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

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

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### Dosering

### **Volwassenen**

De gebruikelijke volwassen dosering is 25 mg 3-4 maal per dag. De dosering moet worden gestart op een laag niveau, bijvoorbeeld 10 mg 3-4 maal per dag. Indien nodig kan de dosering worden verhoogd. Als alternatief kan de totale dagelijkse dosering eens per dag gegeven worden, meestal 's avonds. Wanneer doseringen van meer dan 100 mg per dag worden toegediend, dient de plasmaspiegel van nortriptyline gemonitord te worden, waarbij een optimale concentratie tussen 50 en 150 ng/ml behouden moet blijven. Doseringen boven de 150 mg per dag worden niet aanbevolen.

Lagere doseringen dan normaal worden aanbevolen voor oudere patiënten. Lagere doseringen worden ook eerder aanbevolen voor niet-opgenomen patiënten dan voor opgenomen patiënten die onder nauwlettende controle staan. De arts dient de behandeling in te stellen met een lage aanvangsdosering en deze langzaam 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**

Dagelijks 30 tot 50 mg verdeeld over meerdere giften. Dosering dient op een laag niveau te starten (10-20 mg per dag) en indien 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 de 'therapeutische norm' bevonden. Klinisch bewijs dient de overhand te hebben over plasmaconcentraties, als primair bepalende factor 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 metabolisateurs*

Veel antidepressiva (onder andere de tricyclische antidepressiva (waaronder nortriptyline) en selectieve serotonineheropnameremmers) 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 geneesmiddel kan in de gebruikelijke doses worden gegeven aan patiënten met nierfalen.

#### *Verminderde leverfunctie*

In het geval van verminderde leverfunctie wordt zorgvuldige dosering en zo mogelijk een plasmaspiegelbepaling aanbevolen.

#### *Pediatrische patiënten*

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

#### *Behandelingsduur*

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

#### *Stoppen van de behandeling*

Als de therapie gestopt wordt, moet het middel geleidelijk worden afgebouwd gedurende enkele weken.

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gelijktijdige behandeling met MAOIs (monoamine-oxidaseremmers) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van nortriptyline en een MAOI kan leiden tot het serotoninesyndroom (een combinatie van symptomen, die kunnen omvatten: agitatie, verwardheid, tremor, myoklonie en hyperthermie).

Nortriptylinetherapie 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.

- Recent myocardinfarct, enige vorm van hartblok, hartritmestoornissen of 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 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 placebogecontroleerde 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.

Ontwenningssverschijnselen, waaronder slaperigheid, 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 ertoe leiden dat er zich symptomen van een manische fase voordoen. Nortriptyline dient te worden gestopt indien de patiënt een manische fase ingaat. Kruisgevoeligheid tussen nortriptyline en andere tricyclische antidepressiva is mogelijk.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een gevorderde leveraandoening.

Nortriptyline mag alleen aan patiënten met een cardiovasculaire aandoening worden toegediend indien zij nauwlettend gevolgd worden, omdat het geneesmiddel sinustachycardie kan veroorzaken en de conductietijd 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.

Bij behandeling met een hoge dosering kunnen cardiale aritmieën voorkomen. Deze kunnen zich ook bij patiënten met bestaande hartaandoeningen die behandeld worden met een normale dosering voordoen.

Demaskering van het Brugada-syndroom is gemeld bij patiënten die werden behandeld met nortriptyline. Het Brugada-syndroom is een zeldzame erfelijke aandoening van het natriumkanal in het hart met kenmerkende ECG-veranderingen (ST-segmentverhoging en T-golfafwijkingen 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).

#### Verlenging van het QT-interval

Gevalen van verlenging van het QT-interval en aritmieën zijn gemeld tijdens de postmarketingperiode. Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij patiënten met significante bradycardie, bij patiënten met ongecompenseerd hartfalen, of bij patiënten die gelijktijdig QT-verlengende geneesmiddelen gebruiken. Verstoringen van de elektrolytenbalans (hypokaliëmie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie) zijn bekende aandoeningen die het pro-aritmisch risico 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 posturale 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.

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 II-patiënt met een onderhoudsdosering chloorpropamide (250 mg/dag), nadat hier nortriptyline (125 mg/dag) aan was toegevoegd.

Anesthetica kunnen het risico op aritmieën en hypotensie tijdens een behandeling met tricyclische 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 (zie rubriek 4.5).

Nortriptyline dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met urineretentie, pylorusstenose of paralytische ileus.

Hyperpyrexie is gemeld tijdens behandeling met tricyclische antidepressiva samen met anticholinergica of met neuroleptica, met name bij heet weer.

#### Serotonine syndroom

Gelijktijdig gebruik van nortriptyline buprenorfine kan leiden tot het serotonine syndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening (zie rubriek 4.5).

Symptomen van serotonine syndroom kunnen zijn veranderingen in de mentale status, autonome instabiliteit, neuromusculaire abnormaliteiten en/of gastrointestinale symptomen.

#### Pediatrische patiënten

Nortriptyline mag niet gebruikt worden voor de behandeling van depressie bij 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 antidepressiva (SSRI's en SNRI's) toonden een risico op suïcidaliteit, zelfmutilatie en vijandigheid dat verband hield met 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.

Verder zijn er geen langetermijngegevens beschikbaar over de veiligheid bij kinderen en adolescenten met betrekking tot groei, maturatie en gedrag- en cognitieve ontwikkeling (zie ook rubrieken 4.8 en 4.9).

Waarschuwingen: omdat er mogelijk geen verbetering optreedt tijdens de eerste weken van de behandeling, dienen patiënten, vooral diegenen met een hoog suïciderisico, nauwgezet te worden gemonitord gedurende deze periode.

#### Hulpstoffen

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

### **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 serotoninesyndroom (zie rubriek 4.3).

#### Afgeraden combinaties

*Sympathomimetica*

Nortriptyline mag niet worden toegediend met sympathomimetische middelen als adrenaline, efedrine, isoprenaline, noradrenaline, fenylefrine en fenylpropanolamine (zoals bv. in lokale en algemene anestetica en neusdecongestiva).

#### *Adrenerge neuronblokkers/antihypertensiva*

Nortriptyline kan de antihypertensieve werking van guanethidine, debrisoquine, betanidine, methyldopa en mogelijk clonidine verminderen. Gelijktijdige toediening van reserpine bleek bij sommige depressieve patiënten een ‘stimulerend’ effect te hebben. Het verdient aanbeveling alle antihypertensieve therapieën te herzien gedurende de behandeling met tricyclische antidepressiva.

#### *Anticholinergica*

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

Geneesmiddelen die het 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.

Antimycotica zoals fluconazol en terbinafine verhogen de serumconcentratie van tricyclische antidepressiva en de bijbehorende toxiciteit. Syncope en torsade de pointes zijn voorgekomen.

#### Combinaties die voorzorgen bij gebruik vereisen

##### *Onderdrukkers van het centraal zenuwstelsel*

Nortriptyline kan het sederend effect van alcohol, barbituraten en andere onderdrukkers van het centraal zenuwstelsel versterken.

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

#### *CYP2D6-remmers*

Het CYP2D6 iso-enzym kan door verschillende geneesmiddelen worden geremd, zoals neuroleptica, serotonineheropnameremmers, bèta-blokkers en anti-aritmica. Voorbeelden van sterke CYP2D6-remmers zijn onder andere bupropion, fluoxetine, paroxetine en kinidine. Deze geneesmiddelen kunnen een substantiële afname van het metabolisme van tricyclische antidepressiva en significante toename van het plasmaniveau veroorzaken. Overweeg om het TCA-plasmaniveau te monitoren wanneer een TCA gelijktijdig moet worden toegediend met een ander geneesmiddel waarvan bekend is dat het een CYP2D6-remmer is. Het aanpassen van de dosering van nortriptyline kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2).

#### *Andere cytochroom P450-remmers*

Cimetidine, methylfenidaat en calciumkanaalblokkers (bijv. diltiazem en verapamil) kunnen de plasmaniveaus van tricyclische antidepressiva en de bijbehorende toxiciteit verhogen.

Tricyclische antidepressiva en neuroleptica remmen elkaars metabolisme; dit kan leiden tot een verlaagde convulsiedrempel en toevallen. Het kan nodig zijn 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 CYP3A4- en CYP1A2-iso-enzymen 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.

#### *Valproïnezuur*

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

#### *Buprenorfine*

Nortriptyline dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij gelijktijdige toediening met buprenorfine omdat het risico op het serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, groter is (zie rubriek 4.4)



## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van nortriptyline bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Daarom dient het geneesmiddel niet te worden gebruikt bij zwangere patiënten of vrouwen in de vruchtbare leeftijd, tenzij het verwachte voordeel voor de patiënt duidelijk 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, 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. Borstvoeding kan worden voortgezet tijdens behandeling met nortriptyline 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 4 weken na de geboorte.

### Vruchtbaarheid

De reproductietoxiciteit van nortriptyline is niet onderzocht in dieronderzoek. Voor de moederstof amitriptyline werd een associatie met een effect op de vruchtbaarheid bij ratten gezien, namelijk een verminderd aantal zwangerschappen (zie rubriek 5.3).

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

Nortriptyline heeft 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 daarom hiervan op de hoogte worden gebracht.

## 4.8 Bijwerkingen

In de tabel hieronder wordt de MedDRA-conventie voor de systeem/orgaanklassen en frequentie gebruikt.

De frequenties worden als volgt weergegeven: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Systeem/orgaanklassen</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Beenmergdepressie, agranulocytose, leukopenie, eosinofilie, trombocytopenie
Endocriene aandoeningen	Niet bekend	Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden	Verminderde eetlust
	Niet bekend	Veranderingen in de bloedsuikerspiegels, hyponatriëmie
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Agressie
	Vaak	Verwarde toestand, verminderd libido, agitatie
	Soms	Hypomanie, manie, angst, insomnia, nachtmerries
	Zelden	Delirium (bij oudere patiënten), hallucinaties (bij schizofrene patiënten)
	Niet bekend	Zelfmoordgedachte en suïcidaal gedrag*, paranoïdie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Tremor, duizeligheid, hoofdpijn
	Vaak	Aandachtsstoornis, dysgeusie, paresthesie, ataxie
	Soms	Convulsie
	Zelden	Acathisie, dyskinesie
	Niet bekend	Extrapiramidale stoornis
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Accommodatiestoornis
	Vaak	Mydriase
	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, Brugada-syndroom (demaskering)
Bloedvataandoeningen	Vaak	Orthostatische hypotensie
	Soms	Hypertensie
	Niet bekend	Hyperthermie

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerkingen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Verstopte neus
	Zeer zelden	Allergische ontsteking van respectievelijk de pulmonaire alveoli 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	Soms	Leverinsufficiëntie (bijv. cholestatische leverziekte)
	Zelden	Geelzucht
	Niet bekend	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Hyperhidrose
	Soms	Huiduitslag, urticaria, gezichtsoedeem
	Zelden	Alopecia, fotosensitiviteitsreactie
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Urineretentie
	Vaak	Mictiestoornissen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Erectiele disfunctie
	Soms	Galactorroe
	Zelden	Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid, gevoel van dorst
	Zelden	Pyrexie
Onderzoeken	Vaak	Afwijkend electrocardiogram, QT-verlenging op electrocardiogram, verlengd QRS-complex op electrocardiogram, hyponatriëmie
	Soms	Verhoogde intraoculaire druk
	Zelden	Gewichtsafname, afwijkende leverfunctietest, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogde transaminasen

*\* Er zijn gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag gemeld tijdens behandeling met nortriptyline of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4 )*

#### Ontwenningverschijnselen

Het plotseling stopzetten van de behandeling na langdurige therapie kan leiden tot misselijkheid, hoofdpijn en gehele malaise.

#### Klasse-effecten

Epidemiologische studies, voornamelijk uitgevoerd 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 een overdosering zijn voor een kind.

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: wazig zien, verwardheid, rusteloosheid, duizeligheid, hypothermie, hyperthermie, agitatie, braken, hyperactieve reflexen, verwijde pupillen, koorts, snelle hartslag, verminderde darmgeluiden, droge mond, niet kunnen plassen, myoklonische trekkingen, toevallen, respiratoire depressie, nierfalen door myoglobinerie, nystagmus, ataxie, dysartrie, choreoathetose, coma, hypotensie en hartritmestoornissen. Hartgeleiding kan worden vertraagd, met prolongatie van het QRS-complex en QT-intervallen, rechterbundeltak en AV-blok, ventriculaire tachyarritmieën (waaronder torsade de pointes en fibrilleren) en overlijden. Prolongatie 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 cardiale depressie. Bij een gezond en jong persoon kan langdurige reanimatie 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

De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. Patiënten moeten continu gecontroleerd worden en nauwlettend gevolgd worden zelfs in kennelijk ongecompliceerde situaties.

LAC (luchtweg, ademhaling en circulatie) moeten geëvalueerd en waar nodig behandeld worden. Doorgankelijkheid van de luchtwegen wordt indien nodig gehandhaafd door intubatie. Behandeling met een ademhalingsapparaat wordt aanbevolen om mogelijke ademstilstand te voorkomen. Doorlopende ecg-bewaking van de hartfunctie moet worden voortgezet, in ieder geval totdat de QRS-duur normaal is. Ventriculaire aritmieën, vooral wanneer ze gepaard gaan met verlengde QRS-intervallen, kunnen reageren op alkalosose door hyperventilatie of toediening van natriumbicarbonaat. Kinidine en procainamide mogen gewoonlijk niet worden gebruikt omdat ze aritmieën en geleiding die al door de overdosis is vertraagd, kunnen verergeren. Ureum en elektrolyten moeten gecontroleerd worden, met name voor laag kalium. De urineproductie moet gecontroleerd worden. Arteriële bloedgassen moeten gecontroleerd worden, met name op acidose. Overweeg een maagspoeling alleen als dit binnen één uur na een mogelijke fatale overdosis kan worden uitgevoerd. Geef 50 g actieve kool (1 g/kg lichaamsgewicht wanneer het aan een kind wordt gegeven) als dit binnen één uur na het innemen kan toegediend worden.

Geactiveerde kool kan effectiever zijn dan laten braken of maagspoeling om absorptie te beperken. Diurese en dialyse hebben weinig effect. Haemoperfusie is niet bewezen.

Behandeling van de volgende zaken wordt op individuele basis besloten:

- Brede QRS-intervallen, hartfalen en ventriculaire aritmieën
- Circulatoir falen
- Hypotensie
- Hyperthermie
- Convulsies
- Metabole acidose

Onrust en convulsies kunnen behandeld worden met diazepam.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antidepressiva, Niet-selectieve monoamine-heropnameremmer  
ATC-code: N06AA10

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

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Stappen in het metabolisme van nortriptyline omvatten hydroxylering (mogelijk tot actieve metabolieten), N-oxidatie en conjugatie met glucuronzuur. Nortriptyline wordt wijd gedistribueerd in het lichaam en is in grote mate gebonden aan plasma- en weefseiwitten. Plasmaconcentraties van nortriptyline variëren sterk tussen individuen en er is geen simpele correlatie vastgesteld met het therapeutische effect.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

Nortriptyline liet geen mutageen potentieel zien.

De reproductietoxiciteit van nortriptyline is niet onderzocht in dieronderzoek. Voor de moederstof amitriptyline zijn teratogene effecten en ontwikkelingsachterstanden, zoals schedelmalformatie en encefalocele, alleen gezien bij hoge doseringen. Er was ook een mogelijke associatie met een effect op de

vruchtbaarheid in ratten, namelijk een verminderd aantal zwangerschappen. De reden voor de effecten op de vruchtbaarheid is niet bekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Lactosemonohydraat

Maiszetmeel

Microkristallijn cellulose (E460)

Magnesiumstearaat (E470b)

#### Tabletcoating

Hypromellose (E464)

Titaniumdioxide (E171)

Macrogol

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Blisterverpakking: 3 jaar

Fles: 3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

B blister: ondoorzichtige PVC-PVDC/Aluminium blisterverpakking met 30 of 100 filmomhulde tabletten.

Fles: HDPE-fles met schroefdop met 100 of 500 filmomhulde 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**

Mylan Pharmaceuticals Ltd  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Dublin, Ierland

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

Nortriptyline Mylan 10 mg, filmomhulde tabletten: RVG 121857  
Nortriptyline Mylan 25 mg, filmomhulde tabletten: RVG 121858

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 maart 2019  
Datum van laatste verlenging: 01 juli 2023

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.8 en 4.9: 26 maart 2024