

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nortriptyline BB 10 mg filmomhulde tabletten
Nortriptyline BB 25 mg filmomhulde tabletten
Nortriptyline BB 50 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Nortriptyline BB 10 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg nortriptyline (als hydrochloride).

Hulpstof met bekend effect. Elk tablet bevat 30 mg lactosemonohydraat.

Nortriptyline BB 25 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg nortriptyline (als hydrochloride).

Hulpstof met bekend effect. Elk tablet bevat 75 mg lactosemonohydraat en 0,04 mg en zonnegeel FCF (E110).

Nortriptyline BB 50 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg nortriptyline (als hydrochloride).

Hulpstof met bekend effect. Elk tablet bevat 150 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Nortriptyline BB 10 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met de opdruk “NT” op één kant en niks op de andere kant met een diameter van ongeveer 5,60 mm.

Nortriptyline BB 25 mg filmomhulde tabletten

Oranje, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met de opdruk “N” en “T” op beide zijden van de breukstreep op één kant en niks op de andere kant met een diameter van ongeveer 8,10 mm.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

Nortriptyline BB 50 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met de opdruk “N50” op één kant en niks op de andere kant met een diameter van ongeveer 10,10 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Nortriptyline BB moet in een lage dosering gestart te worden en geleidelijk aan verhoogd worden, waarbij het klinisch effect en eventuele tekenen van intolerantie nauwlettend gemonitord worden. Een dosering van meer dan 150 mg per dag moet bij voorkeur slechts aan ziekenhuispatiënten toegediend worden (tot 200-250 mg). De optimale therapeutische plasmaspiegel van nortriptyline ligt tussen 50 en 150 nanogram/ml.

Volwassenen

De gebruikelijke dosering voor volwassenen is 25 mg drie of vier keer per dag. De dosis moet op een laag niveau gestart worden en geleidelijk aan verhoogd worden. Als alternatief kan ook de totale dagdosering eenmaal daags worden gegeven.

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 nanogram/ml te worden gehandhaafd. Doseringen boven 150 mg per dag worden afgeraden.

Voor oudere patiënten worden een lagere doseringen dan de gebruikelijke dosering aanbevolen. Lagere doseringen worden ook eerder aanbevolen voor patiënten in dagbehandeling dan voor opgenomen patiënten die onder nauwlettend toezicht worden gehouden. De arts dient de dosering op een laag niveau te starten en deze geleidelijk aan te verhogen, waarbij de klinische respons en eventuele uitingen van intolerantie zorgvuldig in acht dienen te worden genomen. Na remissie kan onderhoudsmedicatie nodig zijn voor een langere periode, bij de laagste dosis die remissie blijft behouden.

Indien een patiënt lichte bijwerkingen ondervindt, 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 in verdeelde doses. Dosering moet op een laag niveau gestart worden (10 - 20 mg per dag) en indien nodig worden verhoogd tot de maximale dosering van 50 mg. Als een hogere dosering voor een oudere patiënt wordt overwogen, dient controle van het ECG en monitoring van 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 nanogram/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.

Pediatrische patiënten

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

Verminderde nierfunctie

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

Verminderde leverfunctie

In gevallen van verminderde leverfunctie wordt zorgvuldige dosering en, indien mogelijk, een plasmaspiegelbepaling aanbevolen. De optimale niveaus liggen tussen 50 en 150 nanogram/ml.

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 gedurende enkele weken worden afgebouwd.

Wijze van toediening

Voor orale toediening.
De tabletten moeten met water worden ingenomen.

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 hartblok, hartritmestoornissen of coronaire insufficiëntie.

Net zoals bij andere tricyclische antidepressiva mag nortriptyline niet worden gegeven aan patiënten die monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers) krijgen (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 nieselectieve 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 (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Suicide/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. 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 gedachten 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 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 indien deze symptomen zich voordoen.

In verband met het risico op suïcide, met name in het begin van de behandeling, dient slechts een beperkte hoeveelheid aan de patiënt te worden gegeven.

Pediatrische patiënten

Nortriptyline BB mag niet worden gebruikt bij 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. Suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) werd vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Dit risico kan niet over het hoofd worden gezien in het geval van nortriptyline. Daarnaast wordt nortriptyline geassocieerd met een risico op het versterken van de cardiovasculaire effecten bij alle leeftijdsgroepen.

Bovendien ontbreken lange-termijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten met betrekking tot groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling.

Andere bijzondere waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Nortriptyline BB mag niet worden gebruikt in combinatie met een MAO-remmer (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Hartritmestoornissen en ernstige hypotensie zijn waarschijnlijk bij hoge dosering. Patiënten moeten gemonitord worden voor hartritmestoornissen bij behandeling met een hoge dosering. Hartritmestoornissen en ernstige hypotensie kunnen zich ook voordoen bij patiënten met reeds bestaande hartaandoening die een normale dosering nemen.

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 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).

Voorzichtigheid is geboden bij toedienen van dit geneesmiddel aan patiënten met convulsieve aandoeningen, mictiestoornissen/urineretentie, pylorusstenose of paralytische ileus, prostaathypertrofie, hyperthyreoïdie, paranoïde symptomen en gevorderde lever- of hart- en vaatziekte. Voorzichtigheid met dosering is tevens geboden bij patiënten met een lage bloeddruk.

Voorzichtigheid is geboden als nortriptyline wordt toegediend aan patiënten met hyperthyreoïdie of aan patiënten die worden behandeld met schildkliermedicatie, omdat hartritmestoornissen zich kunnen ontwikkelen.

Bij patiënten met een zeldzame oogaandoening als een ondiepe voorste oogkamer of een nauwe kamerhoek, kan een aanval van acuut glaucoom geprovoceerd worden door dilatatie van de pupil. Wees bij acuut nauwe-kamerhoekglaucoom en verhoogde intra-oculaire druk voorzichtig met doseren en voer strenge controle uit.

Gebruik van antidepressiva bij patiënten met schizofrenie of andere psychotische aandoeningen kan een verergering van psychotische symptomen geven. Paranoïde gedachten kunnen worden geïntensiveerd.

Bij behandeling van de depressieve fase van een manisch-depressieve psychose kan een verschuiving naar een manische fase optreden. Mocht de patiënt in een manische fase komen, dan dient de behandeling met nortriptyline te worden stopgezet.

Bij keelpijn, koorts en symptomen van influenza gedurende de eerste tien weken van de behandeling wordt controle van het bloedbeeld ten zeerste aanbevolen met het oog op mogelijke agranulocytose.

Alhoewel antidepressiva niet verslavend zijn, kan het abrupt onderbreken van de behandeling na langdurige toediening ontwenningsverschijnselen veroorzaken, waaronder misselijkheid, hoofdpijn, slapeloosheid, prikkelbaarheid en onwel voelen.

Oudere patiënten zijn vaak gevoeliger voor antidepressiva en hebben hierdoor kans op bijwerkingen, in het bijzonder agitatie, verwardheid, orthostatische hypotensie en anticholinergische effecten.

Anesthetica kunnen het risico op aritmieën en hypotensie verhogen bij gelijktijdig gebruik met tri-/tetracyclische antidepressiva. Zo mogelijk wordt dit geneesmiddel enkele dagen voor een operatie gestaakt. In het geval van een spoedoperatie, dient de anesthesist te worden ingelicht dat de patiënt hiermee wordt behandeld.

Zoals beschreven voor andere psychotropen, kan nortriptyline de insuline- en glucoserespons beïnvloeden. Hierdoor kan aanpassing van de antidiabetische medicatie bij diabetische patiënten nodig kan zijn. Daarnaast kan de depressie zelf de glucosebalans van de patiënt beïnvloeden.

Bij behandeling met tricyclische antidepressiva samen met anticholinergica of neuroleptica is hyperpyrexie gemeld, in het bijzonder bij warm weer.

Kruisgevoeligheid tussen nortriptyline en andere tricyclische antidepressiva is mogelijk.

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

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.

Serotonine syndroom

Gelijktijdige toediening van serotonerge middelen, zoals MAO-remmers, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva, en buprenorfine/opioiden kan leiden tot het serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening (zie sectie 4.5).

Als een gelijktijdige behandeling met andere serotonerge middelen klinisch gerechtvaardigd is, wordt geadviseerd de patiënt nauwlettend in de gaten te houden, met name bij aanvang van de behandeling en bij dosisverhogingen.

Mogelijke symptomen van serotoninesyndroom zijn een veranderde geestelijke toestand, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen.

Lactose

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

Nortriptyline BB 25 mg tabletten bevatten zonnegeel FCF (E110), die allergische reacties kunnen veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Gecontra-indiceerde combinaties

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

Af te raden combinaties

Sympathomimetica: Nortriptyline kan de cardiovasculaire effecten versterken van adrenaline, efedrine, isoprenaline, noradrenaline, fenylefrine en fenylpropanolamine (aanwezig in bijvoorbeeld lokale en algemene anesthetica en nasale decongestiva).

Adrenerge neuronenvlokkers: Tricyclische antidepressiva kunnen de antihypertensieve effecten van guanethidine, betanidine, reserpine, clonidine en methyldopa verminderen. Het wordt aangeraden om de behandeling met alle antihypertensiva opnieuw tijdens de behandeling met tricyclische antidepressiva te beoordelen.

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

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen zijn onder andere antiaritmica, zoals kinidine, de antihistaminica astemizol en terfenadine, bepaalde antipsychotica (met name pimozide en sertindol), cisapride, halofantrine en sotalol, kunnen bij gelijktijdig gebruik met tricyclische antidepressiva de kans op ventriculaire aritmieën verhogen.

De tricyclische antidepressiva hebben eigenschappen van klasse I anti-aritmica. Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met anti-aritmica van deze klasse, bèta-receptorblokkers of calciumantagonisten (met name calciumkanaalblokkers zoals verapamil) vanwege een potentiërend effect op de AV-geleidingstijd en negatieve inotropie. In combinatie met klasse I anti-aritmica en gelijktijdig niet-kaliumsparende diuretica, dient men bedacht te zijn op een remmend effect op het QT-interval. De serum natriumconcentratie dient binnen de normale grenzen gehandhaafd te worden.

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.

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 zoals fluconazol en terbinafine verhogen de serumspiegel van tricyclische antidepressiva en de bijgaande toxiciteit. Syncope en Torsade de Pointes zijn voorgevallen.

Combinaties die voorzorgen bij gebruik vereisen

CZS (centraal zenuwstelsel)-depressiva: Nortriptyline kan het sederend effect van alcohol, barbituraten en andere CZS-depressiva versterken. De sedatieve werking van antipsychotica, hypnotica, sedativa, anxiolytica en antihistaminica wordt versterkt. Alcohol dient te worden vermeden. De dosering van deze geneesmiddelen dient in voorkomende gevallen te worden verlaagd.

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

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

Bij gelijktijdige toediening van nortriptyline en disulfiram is delirium gemeld.

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

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

Opioïden: Gelijktijdige toediening van buprenorfine en nortriptyline, kan het risico op serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

Tricyclische antidepressiva (TCA), inclusief nortriptyline, worden gemetaboliseerd door diverse hepatische cytochroom-P450-enzymen (bijv. CYP1A2, CYP2C, CYP2D6, CYP3A4).

CYP2D6-remmers

Het CYP2D6-iso-enzym kan door verschillende geneesmiddelen worden geremd, zoals neuroleptica, serotonineheropnameremmers, bètablokkers en anti-aritmica. Voorbeelden van sterke CYP2D6-remmers zijn onder andere 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 telkens 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, methyfenidaat 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 verlaagde convulsiedrempel en aanvallen. 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.

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

Valproïnezuur

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, waaronder 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 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 werd waargenomen. (Zie rubriek 5.3.).

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

Nortriptyline BB heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

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

4.8 Bijwerkingen

Nortriptyline kan vergelijkbare bijwerkingen veroorzaken als andere tricyclische antidepressiva. Enkele van de hieronder genoemde bijwerkingen (zoals hoofdpijn, tremor, stoornis van aandacht, droge mond, constipatie en verminderd libido) zouden ook symptomen kunnen zijn van een depressie en nemen vaak af op het moment dat de depressieve staat van een patiënt verbetert.

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

Orgaansysteem	Frequentie	Voorkeursterm
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Beenmergdepressie, agranulocytose, leukopenie, eosinofilie, trombocytopenie
Endocriene aandoeningen	Niet bekend	Antidiuretischhormoon-secretiedeficiëntie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden	Verminderde eetlust
	Niet bekend	Veranderingen van de bloedsuikerspiegel, Hyponatriëmie
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Agressie
	Vaak	Verwarde toestand, verminderd libido
	Soms	Hypomanie, manie, angst, insomnia, nachtmerries
	Zelden	Delirium (bij oudere patiënten), hallucinatie
	Niet bekend	Zelfmoordgedachte en suïcidaal gedrag ¹ , agitatie, rusteloosheid, agressieve reactie, wanen, orgasmestoornis bij de vrouw, verhoogd libido, desoriëntatie

Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Tremor, duizeligheid, hoofdpijn
	Vaak	Stoornis van aandacht, dysgeusie, paresthesie, ataxie
	Soms	Convulsie
	Zelden	Akathisia en dyskinesia
	Niet bekend	Extrapiramidale stoornis
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Accommodatiestoornis
	Vaak	Mydriasis
	Zeer zelden	Acuut glaucoom
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen	Zeer vaak	Hartkloppingen, tachycardie
	Vaak	Atrioventriculair blok, bundeltakblok
	Soms	Flauwvallen, verergering van hartfalen
	Zelden	Aritmie
	Zeer zelden	Cardiomyopathieën en Torsade de Pointes
	Niet bekend	Overgevoeligheid myocarditis, Brugada-syndroom (demaskering)
Bloedvataandoeningen	Vaak	Orthostatische hypotensie
	Soms	Hypertensie
	Niet bekend	Hyperthermie
Respiratoire, thorax en mediastinale aandoeningen	Zeer vaak	Verstopte neus
	Zeer zelden	Allergische ontsteking van respectievelijk de longblaasjes en van het longweefsel (alveolitis, syndroom van Löffler)
Maagdarmstelselaandoeningen	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	Uitslag, urticaria, gezichtsoedeem
	Zelden	Alopecia, lichtgevoelighedsreactie
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Mictiestoornissen
	Soms	Urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Erectiestoornis
	Soms	Galactorroe
	Zelden	Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid, dorst
	Zelden	Koorts

Onderzoeken	Vaak	Gewichtstoename, afwijkend electrocardiogram, QT-interval verlengd op electrocardiogram, QRS-complex verlengd op electrocardiogram, hyponatriëmie
	Soms	Verhoogde intraoculaire druk
	Zelden	Gewichtsverlies, afwijkende leverfunctietest. Verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogde transaminasen.

¹Er 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).

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.

4.9 Overdosering

Doseringen niet hoger dan 50 mg (met name bij kinderen) kunnen tot klinisch significante symptomen leiden. Er zijn behoorlijke verschillen in de reactie op een overdosis per individu. Bij volwassenen heeft een inname van meer dan 500 mg matig tot ernstige intoxicatie veroorzaakt en minder dan 1000 mg is fataal gebleken. Bij een opzettelijke overdosis met tricyclische antidepressiva komt inname van meerdere stoffen (waaronder alcohol) veel voor. Omdat de behandeling van een overdosis complex en wisselend is, wordt aanbevolen dat de arts contact opneemt met het nationaal vergiftigingeninformatiecentrum voor actuele informatie over de behandeling. De tekenen en symptomen van toxiciteit treden na een overdosis van een tricyclisch antidepressivum snel in, en daarom moet ziekenhuiszorg zo snel mogelijk worden ingesteld.

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.

Verschijselen

De verschijnselen kunnen langzaam en sluipend, of abrupt en plotseling opkomen. Tijdens de eerste uren komen slaperigheid of hyperalert zijn, agitatie en hallucinaties voor. Anticholinerge symptomen: mydriasis, tachycardie, urineretentie, droge slijmvliezen, afgenomen darmperistaltiek. Convulsies, koorts, plotse depressie van het centraal zenuwstelsel, verminderd bewustzijn wat kan vorderen tot coma, respiratoire depressie.

Cardiale symptomen: aritmieën (ventriculaire tachyarritmieën, Torsade de Pointes, ventriculaire fibrillaties). Een ECG laat vaak een verlengd PR-interval, verbreding van het QRS-complex, QT-prolongatie, T-golf verlaging of inversie, ST-segmentdepressie en verschillende vormen van hartblok zien wat kan leiden tot hartstilstand. Verbreding van het QRS-complex correleert

gebruikelijk goed met de ernst van de toxiciteit na een overdosis. Hartfalen, hypotensie, cardiogene shock, metabole acidose, hypokalemie. Tijdens het waken mogelijk confusie, agitatie, hallucinaties en ataxie.

Behandeling

Opname in een ziekenhuis (intensive-careafdeling). De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. Maagspoeling, zelfs in latere stadia na orale inname, en behandeling met geactiveerde kool. Scherpe observatie van patiënt zelfs in niet-gecompliceerde situaties; observatie van het bewustzijnsniveau, polsslag, bloeddruk en ademhaling. Frequentie controle van serumelectrolyten en bloedgasen. Indien nodig, het openhouden van de luchtweg door intubatie. Behandeling met beademingsapparatuur wordt geadviseerd om een ademhalingsstilstand te voorkomen. Continue ECG-monitoring voor 3 tot 5 dagen. Een breed QRS-interval, hartfalen of ventriculaire aritmieën kunnen reageren op alkaline pH in bloed (bicarbonaat of gemiddelde hyperventilatie) en een snelle infusie van hypertoonisch natriumchloride (100-200 mmol Na⁺). Conventionele antiaritmica kunnen worden gebruikt, zoals lidocaïne bij ventriculaire aritmieën 50 - 100 mg (1 tot 1,5 mg/kg) i.v., daarna 1 - 3 mg/min via i.v.-infusie. Kinidine en procanamide mogen normaal gesproken niet gebruikt worden, omdat zij kunnen zorgen voor verergering van aritmieën en een door de overdosis toch al vertraagde geleiding. Cardioversie en defibrilleren indien nodig. Circulair falen dient te worden behandeld met plasmaexpanders en in ernstige situaties met dobutamine - infusie snelheid initieel 2 - 3 microgram/kg per minuut met een toenemende dosering afhankelijk van de respons. Onrust en convulsies kunnen worden behandeld met diazepam.

Psychiatrische follow-up

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

Pediatrische patiënten

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Nortriptyline verhoogt het pathologisch verlaagde stemmingsniveau. Wegens zijn centraal stimulerende eigenschappen is nortriptyline van speciale waarde bij depressies waar remming, apathie en gebrek aan initiatief kenmerken van de ziekte zijn. Het antidepressieve effect zet

gebruikelijk na 2-4 weken in, terwijl het loskomen van de remming behoorlijk eerder kan inzetten.

Onder de tricyclische antidepressiva kan nortriptyline een bijzonder laag risico hebben om orthostatische hypertensie te induceren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

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

Biotransformatie

Het metabolisme van nortriptyline gebeurt door demethylering en hydroxylering gevolgd door conjugatie met glucuronzuur. Het metabolisme is onderhevig aan genetisch polymorfisme (CYP2D6).

De voornaamste actieve metaboliet is 10-hydroxynortriptyline, dat in een cis- en een transvorm bestaat, waarbij de transvorm domineert in het organisme. N-demethylnortriptyline wordt ook in zekere mate gevormd. De metabolieten hebben hetzelfde profiel als nortriptyline, maar zijn wat zwakker. Trans 10-hydroxynortriptyline is meer potent dan de cisvorm. In het plasma domineert de hoeveelheid van totaal 10- hydroxynortriptyline, maar de meeste van de metabolieten zijn geconjugeerd.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd ($T_{1/2\beta}$) van nortriptyline na orale toediening is ongeveer 26 uur ($25,5 \pm 7,9$ uur; range 16-38 uur). De gemiddelde systemische klaring (Cl_s) is $30,6 \pm 6,9$ l/uur; range 18,6-39,6 l/uur.

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

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

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

Oudere patiënten

Langere halfwaardetijden en verminderde orale klaring waarden (Cl_o) ten gevolge van een trager metabolisme zijn aangetoond bij oudere patiënten.

Verminderde leverfunctie

Hepatische aandoeningen kunnen de hepatische extractie verminderen wat kan leiden tot hogere plasmaniveaus.

Verminderde nierfunctie

Nierfalen heeft geen invloed op de kinetiek.

Polymorfismen

Het metabolisme kan worden beïnvloed door genetische polymorfismen (CYP2D6).

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tricyclische antidepressiva zoals nortriptyline kunnen in proefdieren teratogeniteit veroorzaken, waaronder schedelafwijkingen en encefalocele.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat

Maiszetmeel

Calciumwaterstoffosfaat (E 341)

Magnesiumstearaat (E 470b)

Tabletcoating

Voor 10 mg & 50 mg:

Hypromellose (E 464)

Glycerol (E 422)

Voor 25 mg:

Hypromellose (E 464)

Glycerol (E 422)

Zonnegeel FCF aluminium verflak (E110)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu-Alu en Alu-PVC/PE/PVDC blisterverpakking:

Verpakkingsgrootte: 10, 14, 15, 20, 24, 25, 28, 30, 50, 56, 100 en 150 filmomhulde tabletten.

HDPE-fles:

Verpakkingsgrootte: 100 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Brown & Burk IR Limited
22 Northumberland Road
Ballsbridge Dublin 4
Ierland

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

Nortriptyline BB 10 mg filmomhulde tabletten	RVG 126748
Nortriptyline BB 25 mg filmomhulde tabletten	RVG 126749
Nortriptyline BB 50 mg filmomhulde tabletten	RVG 126750

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

Datum eerste autorisatie: 25 augustus 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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