SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nortrilen 25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 25 mg nortriptyline (als 28,45 mg nortriptyline hydrochloride).

Hulpstof met bekend effect:
Elke tablet bevat 18,1 mg lactosemonohydraat.
(Zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten: rond, licht biconvex, wit, met een vlakke bovenkant en met de inscriptie “NO” aan één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nortrilen is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van depressieve episode.
Omwille van de activerende werking van Nortrilen, kan bij de aanwezigheid van angstsymptomen, de associatie van een sedativum of anxiolyticum aangewezen zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De dosering moet op een laag niveau gestart worden en geleidelijk verhoogd worden rekening houdend met de klinische respons en elk teken van intolerantie. Doseringen die 150 mg/dag overschrijden dienen bij voorkeur voorbehouden te worden voor gehospitaliseerde patiënten (tot een maximum van 200-250 mg/dag).

De posologie is afhankelijk van de vorm en de ernst van de aandoening, alsook van de leeftijd en de klinische toestand van de patiënt. Bejaarde en zwakke patiënten gebruiken lagere effectieve dosissen.

Volwassenen
De startdosis bedraagt 50 mg/dag en wordt 's morgens ingenomen of 25 mg 2 tot 3 maal per dag en kan, indien nodig, geleidelijk verhoogd worden met 25 mg om de andere dag tot 100-150 mg dagelijks of 50 mg 2-3 maal per dag (in zeldzame gevallen 200 mg per dag bij gehospitaliseerde patiënten).
De extra dosissen worden voornamelijk 's morgens ingenomen. De onderhoudsdosering is gelijk aan de optimale therapeutische dosering.

Bejaarde patiënten
Patiënten ouder dan 60 jaar: de startdosis bedraagt 25 mg éénmaal per dag en kan, indien nodig, geleidelijk verhoogd worden om de andere dag tot 150 mg per dag.
De extra dosissen worden voornamelijk 's morgens ingenomen.
De onderhoudsdosering is gelijk aan de optimale therapeutische dosering.

Pediatrische patiënten
Nortrilen wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten.
De veiligheid en werkzaamheid van Nortrilen bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.4).
Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Verminderde nierfunctie
Nortriptyline mag in de gebruikelijke dosis worden toegediend aan patiënten met verminderde nierfunctie.

Verminderde leverfunctie
Voorzichtig doseren en, indien nodig, wordt een bloedonderzoek voor het bepalen van plasmaspiegels aangeraden.

Behandelingsduur
Gewoonlijk begint de antidepressieve werking na 2 tot 4 weken. De behandeling met antidepressiva is symptomatisch en moet daarom over een voldoende lange periode worden voortgezet; dit is meestal tot 6 maanden na het herstel, om zo herval te voorkomen. Bij patiënten die dikwijls hervallen van depressie (unipolaire) kan het nodig zijn de onderhoudsbehandeling over een aantal jaren voort te zetten teneinde nieuwe episodes te vermijden.

Discontinuering
Wanneer de behandeling wordt gestopt, moet de dosis van het geneesmiddel geleidelijk worden afgebouwd over verschillende weken.

Wijze van toediening
De dagdosis zal progressief worden ingesteld. De grootste dosis zal steeds 's morgens worden toegediend. De tabletten worden met water ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- De vroege herstelperiode na een myocardinfarct. Iedere vorm van hartblok, hartritmestoornissen of kransslagaderinsufficiëntie. De geleidingsstoornissen ter hoogte van de bundeltakken van His.
- Onbehandeld kamerhoekblokglaucoom.
- Acute intoxicaties met alcohol, barbituraten en opiaten.
- Coma.
- Antecedenten van prostaathypertrofie en acute urineretentie.
- Zoals voor andere tricyclische antidepressiva, mag nortriptyline niet samen met monoamineoxidase remmers (MAO-inhibitoren) worden gebruikt. Bij patiënten die vooraf werden behandeld met een irreversibele niet-selectieve MAO-inhibitoren dient een wachtperiode van 14 dagen te worden in acht genomen alvorens een behandeling met Nortrilen aan te vangen. Voor de overschakeling van de reversibele MAO-inhibitor moclobemide, dient minimaal één dag gewacht te worden vooraleer de behandeling met nortriptyline te starten.

De behandeling met MAO-inhibitoren kan gestart worden 14 dagen na het stoppen met nortriptyline. Gelijktijdige toediening van nortriptyline en MAO-inhibitoren kan een serotonine syndroom uitlokken. Een combinatie van de volgende symptomen is mogelijk: agitatie, verwardheid, tremor, myoclonus en hypertermie (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nortriptyline mag niet gelijktijdig met MAO-inhibitoren toegediend worden (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Hartritmestoornissen kunnen optreden bij hoge doseringen. Deze kunnen ook optreden bij normale doseringen bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartziekten.

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).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die lijden aan convulsies, urineretentie, prostaathypertrofie, hyperthyroïdie, paranoïde symptomen, en gevorderde lever- en hartaandoeningen.

Oudere personen zijn bijzonder gevoelig voor orthostatische hypotensie. Nortriptyline zou minder orthostatische hypotensie veroorzaken dan andere tricyclische antidepressiva.

Bij manisch-depressieve patiënten kan het gebruik van een antidepressivum een manische opstoot uitlokken. In dat geval moet de behandeling met nortriptyline gestaakt worden.

Het intermitterend en crisisgewijs optreden van gezichtsstoornissen, gekleurd zien of oogpijn, vergt een grondig oogonderzoek om de mogelijkheid van glaucoom uit te sluiten, alvorens met de medicatie verder te gaan. Bij patiënten met de zeldzame aandoening van ondiepe voorste oogkamer of nauwe voorste oogkamerhoek, kunnen aanvallen van acuut glaucoom door pupildilatatie uitgelokt worden.

Wanneer angst en slaapstoornissen op de voorgrond treden is het aangeraden deze patiënten een sedatief neurolepticum of een tranquillizer van het benzodiazepinetype ’s avonds vóór het slapengaan te laten innemen.

Toediening van anaesthetica tijdens een behandeling met tri- of tetracyclische antidepressiva kan het risico van aritmieën en hypotensie vergroten. Indien mogelijk moet de behandeling met nortriptyline een aantal dagen voor de chirurgie gestopt worden. Indien een spoedingreep onvermijdelijk is, moet de anaesthesist geïnformeerd worden over de behandeling van de patiënt.

Zoals beschreven voor andere psychofarmaca, kan nortriptyline de respons op insuline en glucose beïnvloeden en mogelijks zijn aanpassingen nodig van de antidiabetische behandeling van patiënten met diabetes. Bovendien kan de depressie zelf het glucose-evenwicht verstoren.

Hyperpyrexie werd gemeld wanneer tricyclische antidepressiva toegediend werden samen met anticholinerge of neuroleptische medicatie, in het bijzonder bij warm weer.

Na verlengde toediening, kan het plots stoppen van de medicatie discontinueringsverschijnselen veroorzaken zoals hoofdpijn, malaise, slapeloosheid en geïrriteerdheid. Deze symptomen wijzen niet op een verslaving.

Wanneer nortriptyline gebruikt wordt voor de depressieve component van schizofrenie, kunnen psychotische symptomen verergeren. Nortriptyline wordt best gebruikt in combinatie met een neurolepticum.

Men dient zeer voorzichtig te zijn wanneer nortriptyline toegediend wordt aan patiënten met hyperthyroïdie of patiënten die geneesmiddelen nemen voor schildklieraandoeningen, aangezien er zich hartritmestoornissen kunnen ontwikkelen

Pediatrische patiënten
Tricylische antidepressiva (TCA) zullen niet worden gebruikt voor de behandeling van depressie bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar wegens een tekort aan gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid. De behandeling met Nortrilen wordt geassocieerd met een risico op cardiovasculaire bijwerkingen in alle leeftijdsgroepen.

Zelfmoord/zelfmoordgedachten of klinische verergering
Depressie is geassocieerd met een verhoogd risico van zelfmoordgedachten, zelfbeschadiging en zelfmoord (zelfmoord-gerelateerde gedragingen). Het risico blijft aanhouden tot een significante remissie optreedt. Gezien het mogelijk is dat tijdens de eerste paar weken of langer, geen verbetering optreedt, zouden patiënten van nabij moeten gevolgd worden totdat er zulke verbetering optreedt. Uit de algemene klinische ervaring blijkt, dat risico van zelfmoord kan toenemen tijdens het vroege stadium van herstel.

Het is geweten voor patiënten met een voorgeschiedenis van zelfmoord-gerelateerde gebeurtenissen, of deze met een significante mate van zelfmoord-ideatie voor het starten van behandeling, dat zij een hoger risico lopen op zelfmoordgedachten en zelfmoordpogingen, en zouden daarom zorgvuldig moeten opgevolgd worden tijdens de behandeling. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische studies met antidepressiva bij patiënten met psychiatrische aandoeningen toonde een verhoogd risico op zelfmoordgedrag aan, vergeleken met placebo, bij patiënten van minder dan 25 jaar oud.

Nauw toezicht op patiënten, en meer bepaald deze met een hoog risico, dient te gebeuren tijdens de behandeling, vooral in de vroege fase en daaropvolgende dosisverhogingen. Patiënten (en de verzorgers van deze patiënten) moeten gewaarschuwd worden voor de behoefte voor het opvolgen van klinische verergering, zelfmoordgedrag en gedachten en ongewone veranderingen in het gedrag en moeten onmiddellijk medische advies zoeken indien deze symptomen zich voordoen.

Serotoninesyndroom
Gelijktijdige toediening van tricyclische antidepressiva, waaronder nortriptyline en andere serotonerge middelen zoals MAO-remmers (zie rubriek 4.3) of buprenorfine kan resulteren in leiden tot serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening (zie rubriek 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.

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

Excipiënten
De tabletten bevatten lactosemonohydraat. 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

Farmacodynamische interacties

Combinaties die tegenaangewezen zijn
Het toevoegen van nortriptyline aan een bestaande therapie met een MAO-inhibitor (niet-selectieve zowel als de selectieve A (moclobemide) en B (selegiline)) is af te raden omwille van het gevaar voor een serotonine syndroom (zie rubriek 4.3).

Combinaties die niet aan te raden zijn
Adrenerge neuronantagonisten: Het antihypertensief effect van clonidine, reserpine, methyldopa, betanidine en guanethidine kan door nortriptyline worden verminderd. Tijdens de behandeling met tricyclische antidepressiva moet de behandeling van hypertensie opnieuw geëvalueerd worden.

Sympathicomimetica: De farmacologische werking van sympathicomimetica kan door nortriptyline worden versterkt, bv. de cardiovasculaire effecten van adrenaline, efedrine, isoprenaline, noradrenaline, fenylefrine en fenylpropanolamine (actieve bestanddelen van lokale en systemische anaesthetica en nasale decongestiva).

Anticholinergica: Tricyclische antidepressiva kunnen het effect van deze geneesmiddelen ter hoogte van het oog, het centraal zenuwstelsel, het darmstelsel en de blaas versterken. Het gelijktijdig toedienen ervan moet vermeden worden omwille van een verhoogd risico van paralytisch ileus, hyperpyrexie enz.

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, inclusief antiaritmica zoals kinidine, de antihistaminica astemizole en terfenadine, sommige antipsychotica (namelijk pimozide en sertindol), cisapride, halofantrine en sotalol, kunnen de kans op ventriculaire aritmieën verhogen wanneer ze gelijktijdig met tricyclische antidepressiva toegediend worden.

Antimycotica zoals fluconazole en terbinafine verhogen de plasmaconcentraties van tricyclische antidepressiva en de daaraan gebonden toxiciteit. Syncope en torsades de pointes werden gemeld.

Combinaties die voorzichtigheid in gebruik vergen

Serotonerge geneesmiddelen, zoals buprenorphine, omdat het risico op serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, wordt verhoogd (zie rubriek 4.4).

Nortriptyline kan het centraal sedatief effect van alcohol, barbituraten en andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken potentiëren.

Farmacokinetische interacties

Invloed van andere geneesmiddelen op de farmacokinetische eigenschappen van tricyclische antidepressiva

Tricyclische antidepressiva waaronder nortriptyline worden in de lever gemetaboliseerd door het cytochroom P450 isoenzym CYP2D6. CYP2D6 is polymorf in de populatie.
Het CYP2D6 isoenzym kan geremd worden door verschillende psychotrope en andere geneesmiddelen, bv. neuroleptica, serotonineheropnameremmers behalve citalopram die een zeer zwakke inhibitor is, betablokkers en de recentere antiaritmica. Deze geneesmiddelen kunnen een belangrijke remming van het metabolisme van tricyclische antidepressiva veroorzaken en dus een uitgesproken stijging van de plasmaconcentraties.

Barbituraten en andere enzyminductoren kunnen de plasmaconcentraties van tricyclische antidepressiva verminderen en dus het antidepressief effect verlagen.

Cimetidine, methylfenidaat en calciumantagonisten verhogen de plasmaconcentraties van tricyclische antidepressiva en de hieraan verbonden toxiciteit.

Tricyclische antidepressiva en neuroleptica inhiberen elkaars metabolisme. Dit kan leiden tot een verlaging van de convulsiedrempel en tot convulsies. Het kan nodig zijn de dosering van deze geneesmiddelen aan te passen.

Antimycotica zoals fluconazole en terbinafine verhogen de plasmaconcentraties van amitriptyline en nortriptyline.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Nortrilen dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk en voor zover het therapeutische nut groter is dan het risico voor de foetus.
De inname van hoge doses tricyclische antidepressiva tijdens het derde trimester kan aanleiding geven tot symptomen bij de pasgeborene, zoals neuro-gedragsstoornissen.
Bij de toediening van amitriptyline aan zwangere vrouwen tot aan hun bevalling werd lethargie gerapporteerd bij de pasgeborenen, bij de toediening van nortriptyline (een metaboliet van amitriptyline) enkel urineretentie.

Borstvoeding
Aangezien nortriptyline slechts in lage concentraties wordt teruggevonden in de moedermelk, is het weinig waarschijnlijk dat het bij therapeutisch doses een invloed op de pasgeborene zal hebben. De dosis per lichaamsgewicht (in mg/kg) die overgaat op het kind is ongeveer 2% van de dagelijkse dosis (in mg/kg) die de moeder inneemt. Borstvoeding kan voortgezet worden tijdens de behandeling met nortriptyline indien van klinisch belang, maar de pasgeborene moet aandachtig gevolgd worden, vooral tijdens de eerste 4 weken na de geboorte.

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

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

Nortryptyline is geen uitgesproken slaapverwekkend geneesmiddel.
Nochtans wordt er verwacht dat patiënten die psychotrope geneesmiddelen voorgeschreven krijgen, moeilijkheden hebben om op te letten en om zich te concentreren en moeten daarom gewaarschuwd worden over hun vermogen om voertuigen te besturen of met machines te werken.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Nortriptyline kan gelijkaardige bijwerkingen veroorzaken als andere tricyclische antidepressiva.
Sommige bijwerkingen treden op bij het begin van de behandeling en verminderen meestal tijdens de duur van de behandeling. Indien ze intens optreden, wordt de dosis meestal verminderd of wordt de behandeling afgebroken.
Sommige bijwerkingen die hieronder vermeld worden, waaronder hoofdpijn, tremor, aandachtsproblemen, droge mond, constipatie en verminderd libido, kunnen ook symptomen van depressie zijn en verminderen gewoonlijk in intensiteit wanneer de depressie verbetert.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm
De tabel hieronder beschrijft de bijwerkingen geclassificeerd volgens systeem-orgaanklassen en frequentie: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1 000, < 1/100); zelden (≥ 1/10 000, < 1/1000); zeer zelden (< 1/10000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).
Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem orgaanklasse	Frequentie	Voorkeursterm
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Beenmergdepressie, agranulocytose, leukopenie, eosinofilie, trombocytopenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden	Verminderde eetlust
	Niet bekend	Hyponatriëmie
Psychische stoornissen	Vaak	Verwardheid, verminderd libido
	Soms	Hypomanie, manie, angst, slapeloosheid, nachtmerries
	Zelden	Delirium (bij ouderen), hallucinaties
	Niet bekend	Zelfmoordideatie en zelfmoordgedrag*

Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Tremor, duizeligheid, hoofdpijn
	Vaak	Aandachtsproblemen, dysgeusie, paresthesieën, ataxie
	Soms	Convulsies
	Niet bekend	Serotoninesyndroom**
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Accommodatiestoornissen
	Vaak	Mydriase
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen	Zeer vaak	Palpitaties, tachycardie
	Vaak	Atrioventriculair blok, bundeltakblok
	Zelden	Aritmieën
	Niet bekend	Brugada-syndroom (demaskering)
Bloedvataandoeningen	Vaak	Orthostatische hypotensie
	Soms	Hypertensie
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Nausea, constipatie, droge mond
	Soms	Diarree, braken, oedeem van de tong
	Zelden	Vergroting van de speekselklieren, paralytische ileus
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Icterus
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Hyperhydrose
	Vaak	Huiduitslag, urticaria, aangezichtsoedeem
	Zelden	Alopecia, fotosensitiviteitsreactie
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Erectiestoornissen
	Zelden	Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid
	Zelden	Koorts
Onderzoeken	Vaak	Gewichtstoename, afwijkend ecg, ecg met verlengd QT-interval, ecg met verlengd QRS-complex
	Soms	Verhoogde intraoculaire druk
	Zelden	Gewichtsvermindering, afwijkende levertesten, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogde transaminases

*Gevallen van zelfmoordideatie en zelfmoordgedrag werden gerapporteerd gedurende behandeling met Nortrilen of kort na de onderbreking van de behandeling (zie rubriek 4.4).
** Dit voorval is gemeld voor serotonerge geneesmiddelen, zoals de therapeutische klasse van tricyclische antidepressiva (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Epidemiologische studies, in hoofdzaak uitgevoerd bij patiënten van minstens 50 jaar, tonen een verhoogd risico van botbreuken bij patiënten die behandeld worden met SSRI's en tricyclische antidepressiva. Het mechanisme dat dit risico veroorzaakt, is niet gekend.

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:

België:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn belangrijke individuele verschillen met betrekking tot de reactie op een overdosis. Kinderen zijn speciaal gevoelig voor de cardiotoxiciteit en convulsies.
Bij volwassenen hebben doses van meer dan 500 mg geleid tot een matige tot ernstige intoxicatie en zijn doses onder de 1000 mg dodelijk gebleken.

Een overdosering met tricyclische antidepressiva is meestal een gevaarlijke toestand. Bij inname van 1 g en méér, mag men zich aan een ernstige intoxicatietoestand verwachten. Kinderen zijn bijzonder kwetsbaar en er werden dodelijke gevallen beschreven na inname van enkele honderden mg van een tricyclisch antidepressivum.

Symptomen
De symptomen kunnen zowel traag en geleidelijk als snel en abrupt opkomen.

Tijdens de eerste uren ziet men vooral een slaperigheid of een toestand van opwinding met agitatie, soms ook hallucinaties.

Er worden vooral volgende symptomen vastgesteld: anticholinerge: mydriase, tachycardie, urineretentie, droge slijmvliezen, verminderde darmmotiliteit. Convulsies, koorts, het plots optreden van een depressie van het centraal zenuwstelsel, vermindering van het bewustzijn evoluerend naar coma, respiratoire depressie.
De cardiale symptomen zijn vooral: ventriculaire tachyaritmieën, torsades de pointes en ventrikelfibrillatie, hartfalen, hypotensie en cardiogene shock. Gewoonlijk toont het ecg een verlengd PR-interval, een verbreding van het QRS-complex, een QT-verlenging, een afvlakking of een inversie van de T-golf, een depressie van het ST-segment en variërende intensiteit van hartblokkage die evolueren naar hartstilstand. Gewoonlijk is de verbreding van het QRS-complex rechtevenredig met de ernst van de toxiciteit na een acute overdosering. Metabole acidose en hypokaliëmie.
Tijdens het ontwaken, kunnen volgende symptomen optreden: verwardheid, agitatie, hallucinatie en ataxie.

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
Opname in een intensieve zorgeneenheid voor symptomatische en ondersteunende behandeling.
Maagspoeling, zelfs lang na de inname en toediening van actieve kool.
Strikte klinische observatie met continue ECG-monitoring van de hartfunctie (gedurende 3 tot 5 dagen) is aangewezen, ook bij schijnbaar goedaardige gevallen. Observatie van het bewustzijn, het hartritme, de bloeddruk en de ademhaling.

Serum elektrolyten en bloedgassen zullen vaak worden gecontroleerd.
Indien nodig, intubatie om de ademhalingswegen vrij te houden. Kunstmatige ademhaling is aangewezen om een mogelijke ademhalingsstilstand te voorkomen.
Het verbreed QRS-complex, hartfalen en ventriculaire aritmieën kunnen mogelijks behandeld worden door het alkaliniseren van het bloed (toediening van bicarbonaat of matige hyperventilatie) en de snelle infusie van hypertoon natriumchloride (100 à 200 mmol Na^+).

Conventionele anti-arrhythmica kunnen worden toegediend bv., in geval van ventrikelaritmieën, een toediening van lidocaïne 50-100 mg i.v. (1 tot 1,5 mg/kg), gevolgd door een i.v. perfusie met 1 à 3 mg/min. Indien nodig, cardioversie, defibrillatie.

Vasculaire collaps wordt behandeld met plasma-expander middelen. In ernstige gevallen wordt een perfusie van dobutamine in een aanvangsdosis van 2 à 3 µg/kg/min; deze dosis kan progressief worden verhoogd in functie van de respons. Epinefrine zal niet worden toegediend.
Convulsies kunnen worden behandeld met diazepam, 10 à 20 mg i.v..

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: tricyclisch antidepressivum, ATC-code: N06AA10

Werkingsmechanisme
Nortrilen of nortriptyline is een tricyclisch antidepressivum met thymoanaleptische eigenschappen.
Het behoort tot de monomethylderivaten van de tricyclische antidepressiva, en kenmerkt zich vooral door zijn psychostimulerende, activerende en thymoanaleptische werking. Het centraal sederend effect is eerder gering.
In het farmacologisch onderzoek bij dieren werd aangetoond dat Nortrilen een antagonistisch effect heeft in de ptosisproef met tetrabenazine of reserpine. Ook immobilisatie en katalepsie opgewekt door tetrabenazine worden geantagoneerd. De farmacologische effecten van thymoanaleptica en van nortriptyline zouden te wijten zijn aan een potentiëring van noradrenerge en serotonerge mechanismen.
Nortrilen remt de terugopname van noradrenaline (NA) en van serotonine (5-HT) ter hoogte van de synaptosomen uit hersenweefsel van de rat. De verhouding van de opnameremming van NA/5-HT is 0,013.
Het anticholinerg effect van nortriptyline is matig.
Nortriptyline werkt gunstig in op de pathologische stemmingsstoornissen en bij patiënten die apathisch en geremd zijn werkt het sterk activerend.
Het psychostimulerend en ontremmend effect treedt snel op tijdens de eerste week van de behandeling, het thymo-analeptisch effect daarentegen wordt slechts waargenomen na 2 à 4 weken behandeling.
De behandelingsduur verschilt van patiënt tot patiënt, maar in het algemeen mag een antidepressieve behandeling niet te vroeg worden gestopt en duurt ze meestal verschillende weken tot maanden (gemiddeld 6 maanden).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
De absorptie van nortriptyline na orale toediening verloopt eerder traag: de maximale bloedspiegel wordt na ongeveer 5 uur bereikt.

Distributie
Het metabolismepercentage bij een eerste passage door de lever is ongeveer 50%.
De serumeiwitbinding (méér dan 95%) en de binding aan weefselproteïnen is zeer groot.
Het fictief verdelingsvolume is ongeveer 20 l/kg.
Hoge concentraties worden gevonden in de lever, de longen en de nieren.
Nortriptyline wordt in de moedermelk uitgescheiden in een concentratie die gelijk is aan de serumconcentratie.

Biotransformatie
Het metabolisme is volledig en gebeurt hoofdzakelijk via een N-demethylering en een hydroxylering ter hoogte van koolstof-10 in de dibenzocyclopentadieen-ring, gevolgd door een glucuronidering. De uitscheiding gebeurt via de nier.

Eliminatie
De halfwaardetijd vertoont grote individuele schommelingen en ligt gemiddeld rond 36 uur.
Zelfs bij één enkele dagelijkse inname kan de serumconcentratie variëren met een factor 2.
De klaring bedraagt ± 0,8 l/min. en de therapeutische bloedspiegelwaarde ligt tussen 50 en 150 ng/ml (190 à 570 nmol/l).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens beschikbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Maïszetmeel
Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Copovidone
Glycerol (85%)
Talk
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling:
Titaandioxide (E171)
Hypromellose (5mPaS)
Macrogol 6000

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

Hoge densiteit polyethyleen tablettencontainer met 50 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Lundbeck n.v.
Stephanie Square Centre
Louizalaan 65/11
1050 Brussel

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE435452

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 november 1966
Datum van laatste verlenging: 07 december 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2024
Datum van herziening van de tekst: 04/2024