FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nortriptylin Glenmark 10 mg Filmtabletten
Nortriptylin Glenmark 25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nortriptylin Glenmark 10 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 10 mg Nortriptylin (als Nortriptylinhydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 12 mg Lactose-Monohydrat.

Nortriptylin Glenmark 25 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 25 mg Nortriptylin (als Nortriptylinhydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 30 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Nortriptylin Glenmark 10 mg Filmtabletten
Weiße bis gebrochen weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten, auf der einen Seite mit Prägung „Y“ und „72“ auf der anderen Seite.

Nortriptylin Glenmark 25 mg Filmtabletten
Weiße bis gebrochen weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten, auf der einen Seite mit Prägung „Y73“ und ohne Prägung auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nortriptylin wird zur Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) bei Erwachsenen angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene: Die übliche Dosis für Erwachsene beträgt 25 mg drei- bis viermal täglich.
Die Dosierung sollte niedrig begonnen werden, z.B. 10 mg drei- bis viermal täglich, und dann nach Bedarf erhöht werden.
Alternativ kann die tägliche Gesamtdosis einmal täglich eingenommen werden, gewöhnlich abends.
Wenn Dosen über 100 mg täglich angewendet werden, sollten die Nortriptylin-Plasmawerte überwacht und im Optimalbereich von 50 bis 150 ng/ml gehalten werden.
Dosen über 150 mg am Tag werden nicht empfohlen.

Für ältere Patienten werden niedrigere als die üblichen Dosierungen empfohlen.
Auch für ambulante Patienten werden niedrigere Dosierungen empfohlen als für hospitalisierte Patienten, die engmaschig überwacht werden. Der Arzt sollte die Dosierung niedrig beginnen und nach und nach erhöhen und dabei das klinische Ansprechen sowie alle Hinweise auf eine Unverträglichkeit genau beobachten. Nach einer Remission kann über einen längeren Zeitraum eine Erhaltungstherapie in der geringsten Dosis erforderlich sein, die die Remission aufrechterhalten kann.

Wenn ein Patient leichte Nebenwirkungen entwickelt, sollte die Dosis reduziert werden.
Das Arzneimittel muss sofort abgesetzt werden, wenn schwere Nebenwirkungen oder allergische Manifestationen auftreten.

Ältere Patienten: 30 bis 50 mg/Tag in aufgeteilten Dosen. Die Dosierung sollte niedrig beginnen (10-20 mg täglich) und nach Bedarf bis auf die Höchstdosis von 50 mg erhöht werden. Wenn es für nötig gehalten wird, bei einem älteren Patienten höher zu dosieren, sollte ein EKG erstellt und die Nortriptylin-Plasmawerte überwacht werden.
Bei älteren Patienten wurden höhere Plasmakonzentrationen des aktiven Nortriptylin-Metaboliten 10-Hydroxynortriptylin berichtet. In einem Fall war dies mit einer offenkundigen Kardiotoxizität verbunden, obwohl die Nortriptylin-Konzentrationen im „therapeutischen Bereich“ lagen. Klinische Ergebnisse sollten als primäre Faktoren für eine Dosisveränderung Vorrang vor Plasmakonzentrationen haben.

Plasmakonzentrationen: Optimales Ansprechen auf Nortriptylin wurde mit Plasmakonzentrationen von 50 bis 150 ng/ml in Verbindung gebracht. Höhere Konzentrationen könnten mit mehr Nebenwirkungen einhergehen. Plasmakonzentrationen sind schwierig zu messen, und Ärzte sollten sich hier an das professionelle Laborpersonal wenden.

Cytochrom-P450-Isoenzym CYP2D6 und langsame Metabolisierer
Viele Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva, einschließlich Nortriptylin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und andere) werden durch das hepatische Cytochrom-P450-Isoenzym CYP2D6 abgebaut. Drei bis zehn Prozent der Bevölkerung haben eine reduzierte Isoenzymaktivität („langsame Metabolisierer“) und können bei üblichen Dosen höhere Plasmakonzentrationen aufweisen, als erwartet. Der Anteil „langsamer Metabolisierer“ in einer Bevölkerung hängt auch von der ethnischen Herkunft ab.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Niereninsuffizienz hat keine Auswirkungen auf die Kinetik von Nortriptylin. Dieses Arzneimittel kann bei Patienten mit Niereninsuffizienz in den üblichen Dosen angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei eingeschränkter Leberfunktion sind vorsichtige Dosierung und, wenn möglich, eine Bestimmung des Serumwerts ratsam.

Kinder und Jugendliche
Nortriptylin sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen sind (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlungsdauer
Die antidepressive Wirkung setzt gewöhnlich nach 2-4 Wochen ein. Die Behandlung mit Antidepressiva ist symptomatisch und muss deshalb ausreichend lange fortgesetzt werden, normalerweise bis zu 6 Monate nach einer Besserung, um einem Rückfall zu verhindern.

Behandlungsabbruch
Bei Beendigung der Behandlung sollte Nortriptylin über mehrere Wochen hinweg schrittweise ausgeschlichen werden.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

- Die gleichzeitige Behandlung mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
  Die gleichzeitige Anwendung von Nortriptylin und MAO-Hemmern kann zu einem Serotoninsyndrom führen (einer Kombination aus Symptomen, zu denen möglicherweise Agitiertheit, Verwirrtheit, Tremor, Myoklonie und Hyperthermie gehören).
  Die Behandlung mit Nortriptylin kann 14 Tage nach Einstellung der Behandlung mit irreversiblen nichtselektiven MAO-Hemmern und frühestens einen Tag nach Einstellung der Behandlung mit dem reversiblen MAO-Hemmer Moclobemid begonnen werden.
  Die Behandlung mit MAO-Hemmern kann 14 Tage nach Abbruch der Behandlung mit Nortriptylin begonnen werden.

- Kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt, jegliche Ausprägung eines Herzblocks oder Herzrhythmusstörungen sowie koronare Herzinsuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suizid/suizidale Gedanken oder klinische Verschlimmerung

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen kann.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder –versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25

Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Absetzerscheinungen wie Schlaflosigkeit, Reizbarkeit und übermäßiges Schwitzen können bei abruptem Abbruch der Therapie auftreten.

Die Anwendung von Nortriptylin bei schizophrenen Patienten kann zu einer Verschlimmerung der Psychose führen oder latente Schizophreniesymptome aktivieren. Bei der Anwendung bei hyperaktiven oder agitierten Patienten können verstärkte Angstzustände und Agitiertheit auftreten. Bei manisch-depressiven Patienten kann Nortriptylin Symptome der manischen Phase hervorrufen. In diesem Fall ist die Behandlung mit Nortriptylin einzustellen.

Eine Kreuzsensitiviät zwischen Nortriptylin und anderen trizyklischen Antidepressiva ist möglich.

Die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung ist mit Vorsicht durchzuführen.

Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen sollten Nortriptylin aufgrund der Tendenz des Arzneimittels, Sinustachykardie und eine verlängerte Erregungsleitung hervorzurufen, nur unter engmaschiger Überwachung erhalten. Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen und Schlaganfall sind vorgekommen. Große Sorgfalt ist erforderlich, wenn Nortriptylin bei Patienten mit Hyperthyreose oder Patienten unter Schilddrüsenmedikation angewendet wird, da sich Herzrhythmusstörungen entwickeln können.

Das Auftreten von Herzrhythmusstörungen ist bei hohen Dosen wahrscheinlich. Sie können auch bei Patienten mit vorbestehender Herzerkrankung auftreten, die normale Dosen einnehmen.

Bei Patienten unter Behandlung mit Nortriptylin wurde über eine Demaskierung eines Brugada-Syndroms berichtet. Das Brugada-Syndrom ist eine seltene erbliche Erkrankung des kardialen Natriumkanals mit charakteristischen Veränderungen im EKG (ST-Streckenhebung und T-Wellen-Anomalien in den rechten präkordialen Ableitungen), die zu Herzstillstand und/oder plötzlichem Herztod führen können. Nortriptylin ist bei Patienten mit Brugada-Syndrom oder bei Patienten, bei denen der Verdacht auf Brugada-Syndrom besteht, generell zu vermeiden. Bei Patienten mit Risikofaktoren wie Herzstillstand oder plötzlichem Herztod in der familiären Vorgeschichte ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

Serotoninsyndrom

Die gleichzeitige Anwendung von Nortriptylin Glenmark mit Opioiden (z.B. Buprenorphin) kann zu einem Serotoninsyndrom, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, führen (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch angezeigt ist, wird eine sorgfältige Beobachtung des Patienten empfohlen, insbesondere bei Behandlungsbeginn und Dosiserhöhungen.

Die Symptome des Serotoninsyndroms umfassen unter anderem Veränderungen des Gemütszustandes, autonome Instabilität, neuromuskuläre Auffälligkeiten und/oder gastrointestinale Symptome.

Wenn ein Serotoninsyndrom vermutet wird, sind je nach der Schwere der Symptome eine Dosisverringerung oder das Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Verlängerung des QT-Intervalls

Fälle von Verlängerung des QT-Intervalls und Herzrhythmusstörungen wurden in der Zeit nach der Marktzulassung berichtet. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit signifikanter Bradykardie oder nicht kompensierter Herzinsuffizienz sowie bei Patienten, die aktuell QT-verlängernde Arzneimittel einnehmen. Störungen des Elektrolythaushalts (Hypokaliämie, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie) erhöhen bekanntermaßen das proarrhythmische Risiko.

Die Anwendung von Nortriptylin sollte bei Patienten mit Epilepsie in der Vorgeschichte, wenn möglich, vermieden werden. Wenn es dennoch angewendet wird, muss der Patient zu Behandlungsbeginn sorgfältig überwacht werden, da Nortriptylin bekanntermaßen die Krampfschwelle senkt.

Ältere Menschen sind besonders anfällig für unerwünschte Reaktionen, insbesondere Agitiertheit, Verwirrtheit und orthostatische Hypotonie.

Störende Feindseligkeit von Patienten kann durch die Anwendung von Nortriptylin hervorgerufen werden.

Falls möglich, sollte die Anwendung von Nortriptylin bei Patienten mit Engwinkelglaukom oder Symptomen, die auf Prostatahypertrophie hinweisen, vermieden werden.

Wenn es unerlässlich ist, kann Nortriptylin zusammen mit Elektrokonvulsionstherapie angewendet werden, obwohl sich die Gefahren dadurch erhöhen können.

Sowohl Erhöhung als auch Senkung der Blutzuckerwerte wurden berichtet. Signifikante Hypoglykämie wurde bei einem Patienten mit Typ-II-Diabetes berichtet, der Chlorpropamid (250 mg/Tag) erhielt und dann zusätzlich Nortriptylin (125 mg/Tag).

Anästhetika, die während der Therapie mit trizyklischen Antidepressiva angewendet werden, können das Risiko von Herzrhythmusstörungen und Hypotonie erhöhen. Wenn möglich, ist dieses Arzneimittel mehrere Tage vor einer Operation abzusetzen. Bei einer unvermeidlichen Operation muss der Anästhesist darüber informiert werden, dass der Patient mit diesem Arzneimittel behandelt wird (siehe Abschnitt 4.5).

Nortriptylin ist bei Patienten mit Harnretention, Pylorusstenose oder paralytischem Ileus mit Vorsicht anzuwenden.

Hyperpyrexie wurde bei trizyklischen Antidepressiva berichtet, wenn diese mit Anticholinergika oder Neuroleptika angewendet wurden, insbesondere bei heißem Wetter.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

Nortriptylin sollte nicht zur Behandlung von Depressionen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Studien zu Depressionen in dieser Altersgruppe haben keinen Nutzen einer Anwendung von Arzneimitteln der Klasse trizyklischer Antidepressiva gezeigt. Studien zu anderen Klassen von Antidepressiva (SSRI und SNRI) haben ein Risiko für Suizidalität, Selbstverletzung und Feindseligkeit gezeigt, das mit diesen Arzneimitteln in Zusammenhang zu bringen ist. Dieses Risiko kann bei Nortriptylin nicht ausgeschlossen werden. Außerdem wird Nortriptylin mit einem Risiko kardiovaskulärer Ereignisse in allen Altersgruppen in Verbindung gebracht. Darüber hinaus fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen in

Bezug auf Wachstum, Reifung sowie kognitive Entwicklung und Verhaltensentwicklung (siehe auch Abschnitte 4.8 und 4.9).

Warnhinweise: Da es sein kann, dass während der ersten Behandlungswochen noch keine Besserung eintritt, sind Patienten, insbesondere solche mit hohem Suizidrisiko, in dieser Phase engmaschig zu überwachen.

Nortriptylin Glenmark enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen

MAO-Hemmer (sowohl nicht selektive als auch selektive MAO-A- (Moclobemid) und MAO-B-(Selegilin) Hemmer) – Risiko des „Serotoninsyndroms“ (siehe Abschnitt 4.3).

Nicht empfohlene Kombinationen

Sympathomimetika:
Nortriptylin sollte nicht zusammen mit Sympathomimetika wie Adrenalin, Ephedrin, Isoprenalin, Noradrenalin, Phenylephrin und Phenylpropanolamin angewendet werden (z.B. in Lokal- und Allgemein-Anästhetika und in nasalen Dekongestiva enthalten).

Adrenerge Neuronenblocker/Antihypertensiva:
Nortriptylin kann die blutdrucksenkende Wirkung von Guanethidin, Debrisoquin, Bethanidin, Methyldopa und möglicherweise Clonidin reduzieren. Die gleichzeitige Anwendung von Reserpin führt nachweislich bei manchen depressiven Patienten zu einer „stimulierenden“ Wirkung. Es ist ratsam, während der Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva, jede blutdrucksenkende Therapie zu überprüfen.

Anticholinergika:
Trizyklische Antidepressiva können die Wirkung dieser Arzneimittel auf das Auge, das zentrale Nervensystem, den Darm und die Blase verstärken. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel sollte aufgrund eines erhöhten Risikos für paralytischen Ileus, Hyperpyrexie usw. vermieden werden.
Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern, einschließlich Antiarrhythmika wie z.B. Chinidin, die Antihistaminika Astemizol und Terfenadin, einige Antipsychotika (insbesondere Pimozid und Sertindol), Cisaprid, Halofantrin und Sotalol, können die Wahrscheinlichkeit ventrikulärer Arrhythmien erhöhen, wenn sie zusammen mit trizyklischen Antidepressiva eingenommen werden. Aufgrund möglicher additiver Wirkungen auf das QT-Intervall und eines erhöhten Risikos für schwerwiegende kardiovaskuläre Wirkungen, ist Vorsicht geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Nortriptylin und Methadon.
Vorsicht ist ebenfalls geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Nortriptylin und Diuretika, die zu Hypokaliämie führen (z.B. Furosemid).

Thioridazin: Die gleichzeitige Anwendung von Nortriptylin und Thioridazin (CYP2D6-Substrat) ist wegen der Hemmung des Thioridazin-Metabolismus und des daraus resultierenden erhöhten Risikos kardialer Nebenwirkungen zu vermeiden.

Tramadol: Die gleichzeitige Anwendung von Tramadol (ein CYP2D6-Substrat) und trizyklischen Antidepressiva (TZA) wie Nortriptylin erhöht das Risiko für Krampfanfälle und ein Serotoninsyndrom. Zusätzlich kann diese Kombination die Verstoffwechselung von Tramadol zum

aktiven Metaboliten hemmen und somit die Tramadol-Konzentration erhöhen, was möglicherweise zu einer Opioidtoxizität führen kann.

Opioide: Nortriptylin Glenmark sollte bei gleichzeitiger Verabreichung mit Opioiden (z.B. Buprenorphin) vorsichtig angewendet werden, da das Risiko eines Serotoninsyndroms, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).

Antimykotika wie Fluconazol und Terbinafin erhöhen die Serumkonzentration trizyklischer Antidepressiva und die damit einhergehende Toxizität. Synkopen und Torsade de pointes sind aufgetreten.

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist

ZNS-Depressiva: Nortriptylin kann die sedierende Wirkung von Alkohol, Barbituraten und anderen ZNS-Depressiva verstärken.

Trizyklische Antidepressiva (TZA), einschließlich Nortriptylin, werden primär über verschiedene hepatische Cytochrom-P450-Isoenzyme abgebaut (z.B. CYP1A2, CYP2C, CYP2D6, CYP3A4).

CYP2D6-Inhibitoren: Das CYP2D6-Isoenzym kann durch verschiedene Arzneimittel gehemmt werden, z.B. durch Neuroleptika, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Betablocker und Antiarrhythmika. Beispiele für starke CYP2D6-Inhibitoren sind Bupropion, Fluoxetin, Paroxetin und Chinidin. Diese Arzneimittel können zu einem beträchtlichen Rückgang der TZA-Metabolisierung und einem deutlichem Anstieg der Plasmakonzentration führen. Eine Überwachung des TZA-Plasmaspiegels ist zu erwägen, wann immer ein TZA zusammen mit einem anderen Arzneimittel angewendet werden soll, das bekanntermaßen ein CYP2D6-Inhibitor ist. Eine Dosisanpassung von Nortriptylin kann notwendig sein (siehe Abschnitt 4.2).

Andere Cytochrom-P450-Inhibitoren: Cimetidin, Methylphenidat und Calciumkanalblocker (z.B. Diltiazem und Verapamil) können die Plasmawerte trizyklischer Antidepressiva und die damit einhergehende Toxizität erhöhen.

Trizyklische Antidepressiva und Neuroleptika hemmen jeweils die Metabolisierung des anderen, was zu einer verringerten Krampfschwelle und zu Krampfanfällen führen kann. Es kann erforderlich sein, die Dosierung dieser Arzneimittel anzupassen.

Cytochrom-P450-Induktoren: Orale Kontrazeptiva, Rifampicin, Phenytoin, Barbiturate, Carbamazepin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) können die Metabolisierung trizyklischer Antidepressiva verstärken und zu verringerten Plasmawerten der trizyklischen Antidepressiva und zu reduziertem Ansprechen auf die Antidepressiva führen.

Bei Anwesenheit von Ethanol waren die Nortriptylin-Plasmakonzentrationen erhöht.

Die CYP3A4- und CYP1A2-Isoenzyme verstoffwechseln Nortriptylin in geringerem Maß. Allerdings wurde gezeigt, dass Fluvoxamin (starker CYP1A2-Inhibitor) die Nortriptylin-Plasmakonzentrationen erhöht, so dass diese Kombination vermieden werden sollte. Klinisch relevante Wechselwirkungen können bei gleichzeitiger Anwendung von Nortriptylin und starken CYP3A4-Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol und Ritonavir erwartet werden.

Die Konzentration von Nortriptylin im Plasma kann durch Valproinsäure erhöht werden. Daher wird eine klinische Überwachung empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Nortriptylin bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Deshalb sollte das Arzneimittel während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht angewendet werden, außer wenn die potenziellen Vorteile eindeutig das potenzielle Risiko überwiegen.

Nach der Anwendung in den letzten Schwangerschaftswochen können Entzugserscheinungen beim Neugeborenen auftreten, einschließlich Reizbarkeit, muskuläre Hypertonie, Tremor, unregelmäßige Atmung, schwaches Saugen und möglicherweise anticholinerge Symptome (Harnretention, Obstipation).

Stillzeit

Nortriptylin geht in begrenzten Mengen in die Muttermilch über (entsprechend 0,6-1 % der Dosis für die Mutter). Bisher wurden keine unerwünschten Auswirkungen auf Säuglinge berichtet. Während der Nortriptylin-Therapie kann weiter gestillt werden, wenn der Vorteil für die Mutter das potenzielle Risiko für das Kind überwiegt. Eine Beobachtung des Säuglings wird empfohlen, insbesondere während der ersten vier Wochen nach der Geburt.

Fertilität

Die Reproduktionstoxizität von Nortriptylin wurde in tierexperimentellen Studien nicht untersucht. Für die Muttersubstanz Amitriptylin wurde ein Zusammenhang mit der Fertilität von Ratten, insbesondere eine geringere Trächtigkeitsrate (siehe Abschnitt 5.3), beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nortriptylin hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nortriptylin kann die geistigen und/oder körperlichen Fähigkeiten beeinträchtigen, die erforderlich sind, um gefährliche Aufgaben auszuführen, wie z.B. das Bedienen von Maschinen oder das Führen von Fahrzeugen. Deshalb sollte der Patient entsprechend gewarnt werden.

4.8 Nebenwirkungen

In der folgenden Liste wird folgende Konvention verwendet:
Systemorganklasse gemäß MedDRA-Datenbank / bevorzugte Bezeichnung

Sehr häufig (≥1/10); Häufig (≥1/100 bis <1/10); Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100); Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000); Sehr selten (<1/10.000); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA-Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Bevorzugter Begriff**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Knochenmarksdepression, Agranulocytose, Leukopenie,

		Eosinophilie, Thrombozytopenie
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Selten	Verminderter Appetit
	Nicht bekannt	Veränderungen der Blutzuckerwerte, Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Aggression
	Häufig	Verwirrtheitszustände, verminderte Libido, Agitiertheit
	Gelegentlich	Hypomanie, Manie, Angstzustände, Schlaflosigkeit, Albträume
	Selten	Delirium (bei älteren Patienten), Halluzinationen (bei schizophrenen Patienten)
	Nicht bekannt	*Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten, Paranoia
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Tremor, Schwindel, Kopfschmerzen
	Häufig	Aufmerksamkeitsstörungen, Dysgeusie, Parästhesie, Ataxie
	Gelegentlich	Krampfanfälle
	Selten	Akathisie, Dyskinesie
	Nicht bekannt	Extrapyramidale Störung
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Akkommodationsstörungen
	Häufig	Mydriasis
	Sehr selten	Akutes Glaukom
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	Sehr häufig	Palpitationen, Tachykardie
	Häufig	AV-Block, Schenkelblock
	Gelegentlich	Kollapszustände, Verschlimmerung von Herzinsuffizienz
	Selten	Herzrhythmusstörungen
	Sehr selten	Kardiomyopathien, Torsade de pointes
	Nicht bekannt	Hypersensitivitätsmyokarditis, Brugada-Syndrom (Demaskierung)
Gefäßerkrankungen	Häufig	Orthostatische Hypotonie
	Gelegentlich	Hypertonie
	Nicht bekannt	Hyperthermie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Verstopfte Nase
	Sehr selten	Allergische Entzündung der Alveolen und des Lungengewebes (Alveolitis, Löffler-Syndrom)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Mundtrockenheit, Obstipation, Übelkeit
	Gelegentlich	Diarrhoe, Erbrechen, Zungenödem
	Selten	Vergrößerung der Speicheldrüse, paralytischer Ileus
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Leberfunktionsstörung (z.B. cholestatische Lebererkrankung)
	Selten	Gelbsucht
	Nicht bekannt	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hyperhidrose
	Gelegentlich	Ausschlag, Urtikaria, Gesichtsödem
	Selten	Alopezie, Lichtempfindlichkeitsreaktion
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Harnretention
	Häufig	Probleme mit dem Wasserlassen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Erektile Dysfunktion
	Gelegentlich	Galaktorrhoe
	Selten	Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort	Häufig	Erschöpfung, Durstgefühl
	Selten	Pyrexie
Untersuchungen	Sehr häufig	Gewichtszunahme
	Häufig	Anomalien im Elektrokardiogramm, QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm, verlängerter QRS-Komplex im Elektrokardiogramm, Hyponatriämie
	Gelegentlich	Erhöhter Augeninnendruck
	Selten	Gewichtsabnahme, Anomaler Leberfunktionstest, Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Transaminasen erhöht

* Fälle von suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten während der Therapie mit Nortriptylin oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4)

Entzugserscheinungen:
Ein abrupter Abbruch der Behandlung nach längerer Therapie kann zu Übelkeit, Kopfschmerzen und Unwohlsein führen.

Klasseneffekte:
In epidemiologischen Studien, die hauptsächlich mit Patienten durchgeführt wurden, die 50 Jahre oder älter waren, wurde bei denen, die mit Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) oder trizyklischen Antidepressiva (TZA) behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Knochenbrüchen beobachtet. Der Mechanismus, der zu diesem Risiko führt, ist nicht bekannt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome: 50 mg eines trizyklischen Antidepressivums können bei einem Kind eine Überdosis sein. Bei den Patienten, die bei Vorstellung noch lebten, wurde eine Mortalität von 0-15 % berichtet. Die Symptome können innerhalb einiger Stunden einsetzen und können verschwommenes Sehen, Verwirrtheit, Ruhelosigkeit, Schwindel, Hypothermie, Hyperthermie, Agitiertheit, Erbrechen, hyperaktive Reflexe, geweitete Pupillen, Fieber, schnellen Puls, verminderte Darmgeräusche, Mundtrockenheit, Unfähigkeit zur Darmentleerung, myoklonische Zuckungen, Krampfanfälle, Atemdepression, myoglobinurisches Nierenversagen, Nystagmus, Ataxie, Dysarthrie, Choreoathetose, Koma, Hypotonie und Herzrhythmusstörungen umfassen. Die Reizleitung des Herzens kann verlangsamt sein, mit Verlängerung des QRS-Komplexes und des QT-Intervalls, Rechtsschenkel- und AV-Block, ventrikulären Tachyarrhythmien (einschließlich Torsade de pointes und Kammerflimmern) sowie Tod. Eine Verlängerung der QRS-Zeit auf mehr als 100 ms ist prädiktiv für eine schwerere Toxizität. Die Abwesenheit von Sinustachykardie sichert keinen gutartigen Verlauf. Hypotonie kann durch Vasodilatation, zentrale und periphere alpha-adrenerge Blockade und Kreislaufdepression hervorgerufen werden. Bei einer gesunden, jungen Person kann längere Wiederbelebung wirksam sein. Ein Patient überlebte durch 5 Stunden Herzmassage.

Im Rahmen der Überwachung nach dem Inverkehrbringen wurden in Verbindung mit einer Überdosierung von Nortriptylin Brugada-Syndrom (Demaskierung) und ein Brugada-typisches EKG-Bild (BEP) berichtet.

Behandlung: Symptomatische und unterstützende Therapie wird empfohlen. Aktivkohle kann zur Reduktion der Resorption wirksamer sein als Erbrechen oder Magenspülung.

Ventrikuläre Arrhythmien, insbesondere in Verbindung mit verlängerten QRS-Intervallen, können auf Alkalisierung durch Hyperventilation oder Anwendung von Natriumbicarbonat ansprechen. Die Serumelektrolyte sollten überwacht und behandelt werden. Refraktäre Arrhythmien können auf Propranolol, Bretylium oder Lidocain ansprechen. Chinidin und Procainamid sollten normalerweise nicht angewendet werden, da sie Arrhythmien und die bereits durch die Überdosis verlangsamte Reizleitung verschlechtern.

Krampfanfälle können auf Diazepam ansprechen. Phenytoin kann gegen Krampfanfälle und Herzrhythmusstörungen helfen. Physostigmin kann atrialer Tachykardie, Darmimmotilität, myoklonischen Zuckungen und Somnolenz entgegenwirken. Die Wirkungen von Physostigmin können von nur kurzer Dauer sein.

Diurese und Dialyse haben wenig Wirkung. Für Hämoperfusion gibt es keine Belege. Die Überwachung sollte fortgesetzt werden, mindestens bis die QRS-Zeit wieder normal ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva
ATC-Code: N06AA10

Nortriptylin ist ein trizyklisches Antidepressivum mit ähnlichen Wirkungen und Anwendungsbereichen wie Amitriptylin. Es handelt sich um den wichtigsten aktiven Metaboliten von Amitriptylin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Zur Metabolisierung von Nortriptylin gehören Hydroxylierung (möglicherweise zu aktiven Metaboliten), N-Oxidation und Konjugation mit Glucuronsäure. Nortriptylin wird im Körper weit verteilt und weitgehend an Plasma und Gewebeprotein gebunden. Die Plasmakonzentrationen von Nortriptylin variieren stark zwischen einzelnen Personen, und es wurde bisher kein einfacher Zusammenhang mit therapeutischem Ansprechen festgestellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nortriptylin inhibiert im oberen mikromolaren Bereich therapeutischer Plasmakonzentrationen Ionenkanäle, die für die Reizleitung des Herzens verantwortlich sind (SCN5A- und hERG-Kanäle). Deshalb kann Nortriptylin das Risiko von Herzrhythmusstörungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Nortriptylin hat kein mutagenes Potenzial gezeigt.

Die Reproduktionstoxizität von Nortriptylin wurde in tierexperimentellen Studien nicht untersucht. Für die Muttersubstanz Amitriptylin wurden teratogene Wirkungen und Entwicklungsverzögerung wie kraniale Missbildungen und Enzephalozele nur bei hohen Dosen beobachtet. Es gab auch einen möglichen Zusammenhang mit der Fertilität von Ratten, insbesondere eine geringere Trächtigkeitsrate. Der Grund für diese Auswirkung auf die Fertilität ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

<u>Tablettenkern:</u>
Lactose-Monohydrat
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Ethylcellulose 7cP
Glycerin (E422)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC//Al-Blisterpackungen
Packungsgrößen: 20, 24, 25, 30, 50, 56, 100, 500 Filmtabletten

HDPE-Flaschen mit Polypropylen-Verschluss und Heißversiegelung
Packungsgröße: 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell

8. ZULASSUNGSNUMMERN

2200127.00.00
2200128.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. April 2018
Datum der Verlängerung der Zulassung: 29. März 2023

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig