FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Norfenazin 10 mg comprimidos
Norfenazin 25 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Norfenazin 10 mg comprimidos
Cada comprimido contiene 10 mg de nortriptilina hidrocloruro.

Norfenazin 25 mg comprimidos
Cada comprimido contiene 25 mg de nortriptilina hidrocloruro.

Excipiente de efecto conocido:

Cada comprimido de 10 mg contiene 126,25 mg de lactosa.
Cada comprimido de 25 mg contiene 109,25 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

Comprimidos blancos, redondos y ranurados en una de las caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado en el tratamiento del trastorno depresivo mayor en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos
La posología diaria recomendada en adultos es de 25 mg, 3 o 4 veces al día, iniciando la terapia con un nivel bajo y ajustando la dosis según necesidades y tolerancia del paciente. Alternativamente, la dosis diaria total puede administrarse una vez al día, normalmente por la noche. Cuando se administren dosis superiores a 100 mg diarios diarias, los niveles plasmáticos de nortriptilina deben controlarse y mantenerse en el intervalo óptimo de 50 a 150 ng/ml. No se recomiendan dosis superiores a 150 mg diarios.

Si un paciente desarrolla efectos adversos leves, debe reducirse la dosis. En caso de efectos adversos graves o reacción alérgica, se debe discontinuar el tratamiento con nortriptilina.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

También se recomiendan dosis más bajas para pacientes ambulatorios que para pacientes hospitalizados que estarán bajo estrecha supervisión. El médico debe iniciar la dosificación a un nivel bajo y aumentarla gradualmente, observando cuidadosamente la respuesta clínica y cualquier indicio de intolerancia.

Personas de edad avanzada
La posología para los pacientes de edad avanzada es de 25 a 50 mg al día en dosis fraccionadas.

Se debe iniciar el tratamiento con una dosis baja (10 - 20 mg diarios) y aumentarse según sea necesario hasta una dosis máxima de 50 mg. Si se considera necesario aumentar la dosis en un paciente de edad avanzada, debe comprobarse el ECG y monitorizarse los niveles plasmáticos de nortriptilina.

Población pediátrica
No se debe utilizar nortriptilina en niños y adolescentes menores de 18 años ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia a largo plazo (ver sección 4.4).

Personas con insuficiencia hepática y renal
Se recomienda disminuir la dosis en casos de insuficiencia hepática o renal, ya que la nortriptilina se metaboliza ampliamente en el hígado y se elimina mayoritariamente por vía renal.

Duración del tratamiento
El médico debe iniciar el tratamiento con una dosis baja y aumentarla gradualmente, observando cuidadosamente la respuesta clínica y cualquier síntoma de intolerancia. Se puede precisar entre 2 y 4 semanas para alcanzar una respuesta clínica significativa.
El tratamiento con antidepresivos es sintomático y debe continuarse durante un tiempo considerable, generalmente hasta 6 meses después de la recuperación para evitar una recaída.
El medicamento debe suspenderse rápidamente si se presentan reacciones secundarias graves o manifestaciones alérgicas.

Discontinuación del tratamiento
Existe riesgo de que aparezca síndrome de abstinencia si se suspende bruscamente un tratamiento prolongado, por lo que la supresión del tratamiento con nortriptilina debe realizarse lentamente durante varias semanas.

Forma de administración
Vía oral.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Nortriptilina está contraindicado durante la fase de restablecimiento inmediatamente después de un infarto de miocardio. También en casos de arritmias.
- Nortriptilina está contraindicado en la fase maniaca de la enfermedad bipolar.
- El tratamiento concomitante con IMAO (inhibidores de la monoamino oxidasa) está contraindicado (ver sección 4.5). La administración simultánea de nortriptilina e IMAO puede causar un síndrome serotoninérgico (una combinación de síntomas, entre los que pueden encontrarse agitación, confusión, temblor, mioclonías e hipertermia). El tratamiento con nortriptilina puede instaurarse 14 días después de la suspensión de los IMAO no selectivos irreversibles y como mínimo un día

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

después de la suspensión del IMAO reversible moclobemida. El tratamiento con IMAO puede introducirse 14 días después de la suspensión de la nortriptilina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Suicidio /Pensamientos suicidas o empeoramiento clínico
La depresión está asociada con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (sucesos relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Como la mejoría puede que no se produzca durante las primeras semanas o más del tratamiento, los pacientes deberán ser estrechamente vigilados hasta que se produzca tal mejoría. La experiencia clínica general muestra que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de la recuperación.

Los pacientes con historia clínica de sucesos relacionados con el suicidio o aquellos que muestren un grado significativo de ideas suicidas antes de iniciar el tratamiento, tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben ser cuidadosamente vigilados durante el tratamiento. En un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, se demostró que en pacientes menores de 25 años existe un aumento del riesgo de comportamiento suicida.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes, y en especial a aquellos de alto riesgo, durante el tratamiento y especialmente al principio del tratamiento, y después de un ajuste de la dosis. Debe advertirse a los pacientes (y a los cuidadores) sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamiento suicida y cambios anormales en el comportamiento, y buscar inmediatamente ayuda médica si apareciera cualquiera de estos síntomas.

Existe un posible empeoramiento de los síntomas psicóticos cuando se utilizan antidepresivos en pacientes con esquizofrenia u otros trastornos psicóticos. Pueden intensificarse los pensamientos paranoides. Nortriptilina debe utilizarse en combinación con un antisicótico.
Cuando se trata la fase depresiva de una psicosis maníaco-depresiva, ésta puede convertirse en fase maníaca. la nortriptilina debe suspenderse si el paciente entra en fase maníaca.

Síndrome serotoninérgico
La administración concomitante de nortriptilina y opioides (como buprenorfina) y otros fármacos serotoninérgicos (como los inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos), pueden provocar el síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal (ver sección 4.5).

Si el tratamiento concomitante con buprenorfina/opioides y otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificado, se aconseja una observación cuidadosa del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales.

En caso de sospecha de síndrome serotoninérgico, debe considerarse una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con buprenorfina dependiendo de la gravedad de los síntomas.

Prolongación del intervalo QT
Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y arritmias durante el periodo poscomercialización. Se aconseja tener precaución con los pacientes con bradicardia significativa, con insuficiencia cardiaca descompensada o en tratamiento concurrente con fármacos que prolongan el QT. Se sabe que las alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia) son situaciones que aumentan el riesgo proarrítmico.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Otras advertencias y precauciones especiales de uso de Nortriptilina

Es probable que se produzcan arritmias cardiacas e hipotensión grave en pacientes tratados con dosis altas. Se debe vigilar a los pacientes para detectar arritmias en tratamiento con dosis elevadas. También pueden ocurrir arritmias e hipotensión graves en pacientes con enfermedad cardiaca preexistente tomando dosis normales.

La nortriptilina debe utilizarse con precaución en pacientes con convulsiones, trastornos de la micción/retención urinaria, estenosis pilórica o íleo paralítico, hipertrofia prostática, hipertiroidismo, síntomas paranoides y enfermedad hepática o cardiovascular avanzada. También se recomienda precaución con la dosis en pacientes con tensión arterial baja.
El uso de nortriptilina debe evitarse, si es posible, en pacientes con antecedentes de epilepsia. Sin embargo, si se utiliza, los pacientes deben ser observados cuidadosamente al inicio del tratamiento, ya que se sabe que la nortriptilina disminuye el umbral convulsivo.

Se recomienda precaución debido al riesgo de arritmias cardiacas cuando se administra nortriptilina a pacientes con hipertiroidismo o que reciben medicación tiroidea.

Además, debe realizarse un especial control clínico en pacientes glaucoma en ángulo cerrado o presión intraocular aumentada.

No es recomendable una exposición prolongada al sol ante el riesgo de que puedan producirse manifestaciones de fotosensibilidad.

Como se ha descrito para otros agentes psicóticos, la nortriptilina puede alterar los efectos de la insulina y la glucosa, lo que puede hacer necesario ajustar el tratamiento antidiabético en pacientes diabéticos. Además, la propia enfermedad depresiva puede afectar al equilibrio glucémico del paciente

El uso de nortriptilina en pacientes esquizofrénicos puede provocar una exacerbación de la psicosis o activar síntomas esquizofrénicos latentes. Si se administra a pacientes hiperactivos o agitados, puede producirse un aumento de la ansiedad y la agitación. En pacientes maníaco-depresivos, la nortriptilina puede provocar la aparición de síntomas de la fase maníaca.

La sensibilidad cruzada entre la nortriptilina y otros antidepresivos tricíclicos es una posibilidad.

Se han notificado casos de hiperpirexia durante el tratamiento con antidepresivos tricíclicos junto con anticolinérgicos o con neurolépticos, especialmente en épocas de calor.

Alcohol
Los antidepresivos tricíclicos pueden potenciar el efecto sedante del alcohol.

Si tiene una intervención quirúrgica programada, ya que puede ser necesario interrumpir el tratamiento con nortriptilina antes de que se le administren anestésicos. En caso de intervención quirúrgica urgente, se debe informar al anestesista sobre el tratamiento con nortriptilina, ya que puede aumentar el riesgo de arritmias e hipotensión.

Síndrome de abstinencia
Existe riesgo de que aparezca síndrome de abstinencia si se suspende bruscamente un tratamiento prolongado, por lo que la supresión del tratamiento con nortriptilina debe realizarse lentamente. La supresión brusca del tratamiento tras una terapia prolongada puede producir náuseas, dolor de cabeza y malestar. La reducción gradual de la dosis puede producir en las dos primeras semanas, síntomas transitorios de irritabilidad, inquietud y alteración del sueño.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se han notificado casos de desenmascaramiento del síndrome de Brugada en pacientes tratados con nortriptilina. El síndrome de Brugada es una enfermedad hereditaria rara del canal de sodio cardiaco con alteraciones características del ECG (elevación del segmento ST y anomalías de la onda T en las derivaciones precordiales derechas) que pueden provocar una parada cardiaca y la muerte súbita. Por lo general, debe evitarse el uso de nortriptilina en pacientes con síndrome de Brugada o con sospecha de padecerlo. Se recomienda tener precaución en pacientes con factores de riesgo, como antecedentes familiares de parada cardiaca o muerte súbita (ver secciones 4.8 y 4.9).

Población pediátrica

No se debe utilizar nortriptilina en niños y adolescentes menores de 18 años ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia a largo plazo.

Personas con insuficiencia hepática y renal

Se recomienda disminuir la dosis en casos de insuficiencia hepática o renal, ya que la nortriptilina se metaboliza ampliamente en el hígado y se elimina mayoritariamente por vía renal.

Personas de edad avanzada

Las personas de edad avanzada son particularmente propensas a experimentar reacciones adversas, especialmente agitación, confusión e hipotensión postural.

Excipientes

Este medicamento contiene amarillo anaranjado S (E110, colorante azoico)

Este medicamento puede provocar reacciones de tipo alérgico.

Este medicamento contiene lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinaciones contraindicadas

IMAOs (tanto no selectivos como selectivos A [p.e. moclobemida) y B [p.e. selegilina]): riesgo de "síndrome serotoninérgico" (ver sección 4.3).

Combinaciones no recomendadas

Agentes simpaticomiméticos: La nortriptilina puede potenciar los efectos cardiovasculares de la adrenalina, efedrina, isoprenalina, noradrenalina, fenilefrina y fenilpropanolamina (p. ej., como parte de la composición de anestésicos locales y generales y descongestionantes nasales).

Bloqueantes neuronales adrenérgicos: Los antidepresivos tricíclicos pueden contrarrestar los efectos antihipertensivos de los antihipertensivos de acción central como clonidina y metildopa. Es aconsejable revisar toda la terapia antihipertensiva durante el tratamiento con antidepresivos tricíclicos.

Agentes anticolinérgicos: Los antidepresivos tricíclicos pueden potenciar los efectos de estos fármacos sobre el ojo, el sistema nervioso central, el intestino y la vejiga; se debe evitar su uso concomitante debido a un riesgo aumentado de íleo paralítico, hiperpirexia, etc.

F*ármacos que prolongan el intervalo QT*, incluidos antiarrítmicos como la quinidina, los antihistamínicos astemizol y terfenadina, algunos antipsicóticos (particularmente la pimozida y el sertindol), cisaprida,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

halofantrina y sotalol, pueden aumentar la probabilidad de arritmias ventriculares cuando se toman con antidepresivos tricíclicos.

Los antidepresivos tricíclicos tienen propiedades de antiarrítmicos de clase I. Se debe tener precaución en combinación con antiarrítmicos de esta clase, simpaticomiméticos bloqueantes de los receptores beta o antagonistas ded calcio (bloqueantes de los canales de calcio, en particular verapamilo) debido a un efecto potenciador sobre el tiempo de conducción AV y la inotropía negativa. En combinación con antiarrítmicos clase I y fármacos no ahorradores de potasio, debe tenerse en cuenta el efecto retardador sobre el intervalo QT. La concentración sérica de potasio debe mantenerse dentro de los límites normales.

Tener precaución cuando se usen nortriptilina y metadona concomitantemente debido a la posibilidad de efectos aditivos sobre el intervalo QT y el riesgo aumentado de efectos cardiovasculares graves.

También se aconseja precaución en la administración concomitante de nortriptilina y diuréticos inductores de hipopotasemia (p. ej., furosemida).

Tioridazina: Se debe evitar la administración concomitante de amitriptilina y tioridazina (sustrato de CYP2D6) debido a la inhibición del metabolismo de la tioridazina y el consiguiente riesgo aumentado de efectos adversos cardiacos.

Tramadol: El uso concomitante de tramadol (un sustrato de CYP2D6) y antidepresivos tricíclicos (ATC), como la amitriptilina, aumenta el riesgo de convulsiones y síndrome serotoninérgico. Además, esta combinación puede inhibir el metabolismo del tramadol a su metabolito activo, con el consiguiente aumento de las concentraciones de tramadol y la posibilidad de causar toxicidad por opiáceos.

Antifúngicos como fluconazol y terbinafina aumentan las concentraciones séricas de los tricíclicos y la toxicidad derivada de ellos. Se han producido síncopes y torsades de pointes.

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Depresores del SNC: La nortriptilina puede potenciar los efectos sedantes del alcohol, los barbitúricos y otros depresores del SNC. Se potencia el efecto sedante de antipsicóticos, hipnóticos, sedantes, ansiolíticos y antihistamínicos. En estos casos debe reducirse la dosis de estos fármacos.

La administración de nortriptilina junto con medicamentos serotoninérgicos, opioides (como buprenorfina) puede producir "síndrome serotoninérgico" (cambios en estado mental, comportamiento, función del sistema nervioso autónomo y actividad neuromuscular) (ver sección 4.4).

Potencial de otros medicamentos para afectar a los antidepresivos tricíclicos

Los antidepresivos tricíclicos (ATC), incluida la notriptilina, se metabolizan fundamentalmente a través de las isoenzimas hepáticas del citocromo P450 (p.ej CYP1A2, CYP2C, CYP2D6, CYP3A4)

Inhibidores de CYP2D6: Diversos fármacos como, p. ej., los neurolépticos, los inhibidores de la recaptación de serotonina, los betabloqueantes y los antiarrítmicos, pueden inhibir a la isoenzima CYP2D6. Algunos ejemplos de inhibidores potentes de CYP2D6 son el bupropion, la fluoxetina, la paroxetina y la quinidina. Estos fármacos pueden producir una sustancial disminución del metabolismo de los ATC y un marcado aumento de sus concentraciones plasmáticas. Siempre que se administre un ATC concomitantemente con otro fármaco que es un inhibidor potente conocido de CYP2D6, se debe considerar la monitorización de las concentraciones plasmáticas del ATC. Puede ser necesario ajustar la dosis de amitriptilina (ver sección 4.2).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Otros inhibidores del citocromo P450: La cimetidina, el metilfenidato y los antagonistas de los canales del calcio (p. ej., dialtiazem y verapamilo) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los antidepresivos tricíclicos y la toxicidad derivada de ellos.

Los *antidepresivos tricíclicos y los neurolépticos* producen una inhibición mutua de sus respectivos metabolismos, lo que puede generar un umbral convulsivo más bajo y convulsiones. Puede ser necesario ajustar la dosis de estos fármacos.
Se ha observado que los antifúngicos como el fluconazol (inhibidor de CYP2C9) y la terbinafina (inhibidor de CYP2D6) aumentan las concentraciones séricas de nortriptilina.

Las *isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2* metabolizan la nortriptilina en menor grado. No obstante, se ha constatado que la fluvoxamina (inhibidor potente de CYP1A2) aumenta las concentraciones plasmáticas de amitriptilina y esta combinación debe evitarse. Es previsible que el uso concomitante de amitriptilina con inhibidores potentes de CYP3A4, como ketoconazol, itraconazol y ritonavir, dé lugar a interacciones clínicamente relevantes.

Inductores del citocromo P450: Los anticonceptivos orales, la rifampicina, la fenitoína, los barbitúricos, la carbamazepina y la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden aumentar el metabolismo de los antidepresivos tricíclicos, con la consiguiente reducción de sus concentraciones plasmáticas y de la respuesta antidepresiva.

El ácido valproico puede aumentar la concentración plasmática de nortriptilina. Por lo tanto, se recomienda realizar un seguimiento clínico.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de nortriptilina en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). La nortriptilina no se recomienda durante en mujeres embarazas o en edad fértil el embarazo a menos que sea claramente necesario y solo tras una cuidadosa consideración del riesgo/beneficio.

Durante el uso crónico y tras la administración en las últimas semanas del embarazo, se pueden producir síntomas de abstinencia neonatal, entre los que pueden encontrarse irritabilidad, hipertonía, temblor, respiración irregular, mala succión y llanto fuerte y, posiblemente, síntomas anticolinérgicos (retención urinaria, estreñimiento).

El uso de altas dosis de antidepresivos tricíclicos en el tercer trimestre del embarazo puede tener efecto en el recién nacido, incluyendo alteraciones de comportamiento.

La cinética de la nortriptilina cambia durante el embarazo, especialmente durante el 2º y 3º trimestre. Por lo tanto, deben controlarse los niveles séricos y ajustar la dosis si es necesario.

Lactancia
Nortriptilina se excreta en la leche materna (en una cantidad correspondiente al 0,6 % - 1 % de la dosis materna). No se puede excluir el riesgo en el lactante. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre

Fertilidad

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No hay datos disponibles sobre el efecto de la noritriptilina sobre la fertilidad en animales y humano. El producto original, la amitriptilina, se asoció con un efecto sobre la fertilidad en ratas (redujo la tasa de gestación en ratas)(ver sección 5.3.).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Nortriptilina puede producir sedación, mareos. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que si experimentan sedación o mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

La nortriptilina puede inducir efectos adversos similares a los de otros antidepresivos tricíclicos. Algunos de los efectos adversos mencionados a continuación como, p. ej., cefalea, temblor, alteraciones de la atención, estreñimiento y disminución de la libido también pueden ser síntomas de depresión y suelen mitigarse al mejorar el estado depresivo.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican según la frecuencia y el Sistema de clasificación de órganos utilizando la convención siguiente: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (< 1/10.000) y de frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

En la tabla siguiente se incluyen algunas reacciones secundarias que no han sido comunicadas con este medicamento en particular. No obstante, las similitudes farmacológicas entre los antidepresivos tricíclicos requieren que cada una de dichas reacciones sea tomada en consideración cuando se administra nortriptilina.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Depresión de la médula ósea, agranulocitosis, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia.
Trastornos endocrinos	No conocidas	Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras	Disminución del apetito.
	No conocidas	Anorexia, aumento o disminución de los niveles de glucosa, hiponatremia.
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Agresión
	Frecuentes	Estados de confusión, disminución de la libido, agitación
	Poco frecuentes	Hipomanía, manía, ansiedad, insomnio, pesadillas
	Raras	delirio (en personas de edad avanzada), alucinaciones,
	No conocidas	pensamientos o conductas suicidas*, paranoia, trastorno del orgasmo en mujeres, aumento de la libido.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	temblor, mareo, cefalea
	Frecuentes	Alteraciones de la atención, disgeusia, parestesias, ataxia
	Poco frecuentes	Convulsión
	Muy raras	Acatisia, diskinesia
	No conocidas	Alteraciones extrapiramidales, síndrome serotoninérgico**
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Alteraciones de la acomodación
	Frecuentes	Midriasis
	Muy raras	Glaucoma agudo
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Tínitus
Trastornos cardiacos	Muy frecuentes	Palpitaciones, taquicardia
	Frecuentes	Bloqueo auriculoventricular, bloqueo de rama
	Poco frecuentes	Situaciones de colapso, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca
	Raras	Arritmia
	Muy raras	Miocardiopatías, torsades de pointes
	No conocidas	Miocarditis hipersensible, Síndrome de Brugada (desenmascaramiento)
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión ortostática
	Poco frecuentes	Hipertensión
	No conocidas	Hipertermia.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Congestión nasal
	Muy raras	Inflamación alérgica del alveolo pulmonar y del tejido pulmonar, respectivamente (alveolitis, síndrome Löffler)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Sequedad de boca, estreñimiento, náuseas
	Poco frecuentes	Diarrea, vómitos, edema lingual
	Raras	Agrandamiento de las glándulas salivales, íleo paralítico
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática (p. ej. enfermedad hepática colestásica)
	Raras	Ictericia
	No conocidas	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Hiperhidrosis
	Poco frecuentes	Exantema, urticaria, edema facial
	Raras	Alopecia, reacción de fotosensibilidad.
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Trastornos urinarios
	Poco frecuentes	Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Disfunción eréctil
	Poco frecuentes	Galactorrea

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Raras	Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga, sensación de sed
	Raras	Pirexia
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de peso
	Frecuentes	Anomalías en el electrocardiograma, prolongación del intervalo QT electrocardiográfico, prolongación del complejo QRS en el electrocardiograma, hiponatremia
	Poco frecuentes	Aumento de la presión intraocular
	Raras	Pérdida de peso Anomalías de las pruebas de función hepática, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de las transaminasas

*Durante el tratamiento con nortriptilina o justo después de su finalización, se notificaron casos de pensamientos o conductas suicidas (ver sección 4.4).

**Este acontecimiento se ha notificado con medicamentos serotoninérgicos, como efecto terapéutico de clase de los antidepresivos tricíclicos

Efecto de clase

Los estudios epidemiológicos, realizados principalmente en pacientes de edad igual o superior a 50 años, muestran un aumento del riesgo de fracturas óseas en los pacientes tratados con ISRS y ATC. Se desconoce el mecanismo causante de este riesgo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Los síntomas de sobredosis incluyen

Síntomas anticolinérgicos: Midriasis, taquicardia, retención urinaria, sequedad de las membranas mucosas, reducción de la motilidad intestinal. Convulsiones. Fiebre. Aparición súbita de depresión del SNC. Disminución de la conciencia con progresión a coma. Depresión respiratoria.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Síntomas cardíacos: Arritmias (taquiarritmias ventriculares, torsades de pointes, fibrilación ventricular). El ECG muestra, de forma característica, prolongación del intervalo PR, ensanchamiento del complejo QRS, prolongación del QT, aplanamiento o inversión de la onda T, depresión del segmento ST y grados variables de bloqueo cardiaco con progresión a asistolia. El ensanchamiento del complejo QRS suele correlacionarse bien con la gravedad de la toxicidad tras las sobredosis agudas. Insuficiencia cardiaca, hipotensión, choque cardiogénico, acidosis metabólica, hipopotasemia, hiponatremia.

En la farmacovigilancia y en los estudios se notificaron casos de desenmascaramiento del síndrome de Brugada y patrones ECG de Brugada (PEB) asociados a sobredosis de nortriptilina.

Tratamiento

El tratamiento en la sobredosificación se debe hacer con medidas generales, lavado gástrico, respiración asistida y se aplicarán medidas sintomáticas.

1. Ingreso hospitalario (unidad de cuidados intensivos), si es necesario. El tratamiento es sintomático y de apoyo.
2. Evaluar y tratar las vías aéreas, la respiración y la circulación según proceda.
3. Frecuente monitorización de los electrolitos séricos y de los gases en sangre
4. lavado gástrico, incluso en etapas posteriores a la ingestión oral, y tratamiento con carbón activado
5. La permeabilidad de la vía aérea se mantiene mediante intubación, cuando sea necesario. Se aconseja tratamiento con un respirador para prevenir una posible parada respiratoria.
6. Monitorización ECG continua de la función cardiaca durante 3 - 5 días.

Se debe decidir caso por caso el tratamiento de:

- Ensanchamiento del intervalo QRS, la insuficiencia cardiaca y las arritmias ventriculares
- Insuficiencia circulatoria
- Hipotensión
- Hipertermia
- Convulsiones
- Acidosis metabólica

La intranquilidad y las convulsiones se pueden tratar con diazepam.

Dado que la sobredosis a menudo es intencionada, los pacientes pueden intentar suicidarse por otros medios durante la fase de recuperación. Han tenido lugar muertes por sobredosis intencionada o accidental con este tipo de medicamentos.

Se han notificado casos de síndrome de Brugada (desenmascaramiento) y patrón del ECG de Brugada (BEP) asociados a sobredosis de nortriptilina durante la supervisión posterior a la comercialización

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antidepresivo, Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas; código ATC: N06AA10

Mecanismo de acción

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La nortriptilina es un antidepresivo tricíclico. Es el metabolito desmetilado de la amitriptilina. La actividad farmacológica del fármaco es similar a otros antidepresivos tricíclicos.

La nortriptilina al igual que otros antidepresivos, bloquea la recaptación de noradrenalina o de serotonina. Aunque no está aclarado el mecanismo de acción exacto en el tratamiento de la depresión, se piensa que los antidepresivos tricíclicos aumentan la concentración sináptica de norepinefrina y/o de serotonina en el sistema nervioso central por inhibición de su recaptación. La nortriptilina inhibe principalmente la recaptación de norepinefrina.

Los antidepresivos pueden producir una regulación negativa (desensibilización) de los receptores de la serotonina y de los alfa o beta-adrenérgicos, equilibrando el sistema noradrenérgico y, corrigiendo, de este modo, la alteración de la producción de monoaminas en los pacientes depresivos.

Eficacia y seguridad
Los cambios en las características de los receptores, producidos por la administración crónica de los antidepresivos tricíclicos, parece que se correlaciona mejor con la acción antidepresiva que con el bloqueo de la recaptación de los neurotransmisores y también puede explicar el retraso de 2 a 4 semanas en la respuesta terapéutica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción
La nortriptilina y, en general, todos los antidepresivos tricíclicos son fármacos que se absorben bien por vía oral.
La administración oral genera concentraciones plasmáticas máximas al cabo de unas 5 horas (tmax = 5,5 ± 1,9 horas; intervalo: 4,0-8,8 horas). La biodisponibilidad oral absoluta media es del 51 % (F_{abs} = 0,51 ± 0,05; intervalo: 0,46-0,59).

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de 7 a 8,5 horas tras la administración oral.

Distribución
El volumen de distribución aparente $(V_d)_\beta$ estimado tras la administración intravenosa es de 1.633 l ± 268 l; intervalo: 1.460-2.030 l (21 ± 4 l/kg).

La unión a proteínas plasmáticas es de alrededor del 90 %.

Se distribuye a corazón, pulmones, cerebro e hígado, y su biodisponibilidad varía considerablemente entre 45-85%.
El comienzo de la acción antidepresiva es a las 2 o 3 semanas.

Biotransformación
La biotransformación es exclusivamente hepática con efecto de primer paso.

El metabolismo de la nortriptilina se produce por desmetilación e hidroxilación seguidas de conjugación con ácido glucurónico. El metabolismo está sujeto a polimorfismo genético (CYP2D6). El principal metabolito activo es la 10-hidroxinortriptilina, que existe en forma cis y trans, siendo la forma trans la dominante en el organismo. También se forma en cierta medida N-demetilnortriptilina. Los metabolitos tienen el mismo perfil que la nortriptilina, pero son algo más débiles. La 10-hidroxinortriptilina trans es más potente que la forma cis.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En plasma, domina la cantidad de 10-hidroxintriptilina total, pero la mayoría de los metabolitos son conjugados.

Eliminación
La semivida de eliminación ($t_{½}$ β) de la nortriptilina tras su administración oral es de aproximadamente 26 horas (25,5 ± 7,9 horas; intervalo 16-38 horas). El aclaramiento sistémico (Cl_s) medio es de 30,6 ± 6,9 l/h; intervalo: 18,6 y 39,6 l/hora.

La excreción tiene lugar principalmente a través de la orina. La eliminación renal de nortriptilina inalterada es insignificante (alrededor del 2 %).

Pacientes de edad avanzada
En pacientes de edad avanzada, se han demostrado vidas medias más largas y valores de aclaramiento reducidos debido a una tasa metabólica reducida.

Insuficiencia hepática
La insuficiencia hepática puede reducir el aclaramiento hepática y dar lugar a concentraciones plasmáticas más altas.

Insuficiencia renal
La insuficiencia renal no tiene un efecto significativo sobre la cinética de la nortriptilina.

Polimorfismo
El metabolismo está sujeto a polimorfismo genético (CYP2D6).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La nortriptilina inhibe los canales iónicos responsables de la conducción cardíaca (canales SCN5A y hERG) en el rango micromolar superior de concentraciones plasmáticas terapéuticas. Por lo tanto, la nortriptilina puede aumentar el riesgo de arritmias cardíacas (ver sección 4.4).

No se ha observado potencial mutagénico para la nortriptilina.

La toxicidad reproductiva de la nortriptilina no ha sido investigada en animales. Para el producto original, la amitriptilina, solo se han observado efectos teratogénicos y retrasos en el desarrollo, como malformaciones craneales y encefalocele, en dosis altas. También hubo una posible asociación con un efecto sobre la fertilidad en ratas, es decir, una tasa de embarazo más baja. Se desconoce la razón del efecto sobre la fertilidad.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa
Celulosa microcristalina
Almidón glicolato sódico Tipo A
Almidón de maíz

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Talco
Estearato magnésico

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/Aluminio

Norfenazin 10 mg comprimidos: envase con 30 comprimidos.
Norfenazin 25 mg comprimidos: envase con 30 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Biowise Pharmaceuticals, S.L.
C/Teixidors 22, Pol. Can Rubiol
07141 Marratxí - Illes Balears
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Norfenazin 10 mg comprimidos: 48462
Norfenazin 25 mg comprimidos: 48463

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de Autorización: Septiembre 1969

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Julio 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/)

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios