

Portrait SmPC Noritren 10 mg, 25 mg, 50 mg

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Noritren 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Noritren 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Noritren 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Noritren 10 mg: 1 tabletti sisältää 10 mg nortriptyliinia (11,38 mg nortriptyliinihydrokloridia).
Noritren 25 mg: 1 tabletti sisältää 25 mg nortriptyliinia (28,45 mg nortriptyliinihydrokloridia).
Noritren 50 mg: 1 tabletti sisältää 50 mg nortriptyliinia (56,90 mg nortriptyliinihydrokloridia).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

10 mg: 1 tabletti sisältää 17,3 mg laktoosimonohydraattia.
25 mg: 1 tabletti sisältää 18,1 mg laktoosimonohydraattia.
50 mg: 1 tabletti sisältää 17,7 mg laktoosimonohydraattia.
(Ks. kohta 4.4)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen
Tablettien kuvaus:

10 mg: Pyöreä, lievästi kaksoiskupera, valkoinen, kalvopäällysteinen, tasapintainen tabletti, jossa on päällä merkintä "NL". Ø 5 mm. Paino 61,8 mg.
25 mg: Pyöreä, lievästi kaksoiskupera, valkoinen, kalvopäällysteinen, tasapintainen tabletti, jossa päällä merkintä "NO". Ø 6 mm. Paino 92,3 mg.
50 mg: Pyöreä, lievästi kaksoiskupera, valkoinen, kalvopäällysteinen, tasapintainen tabletti, jossa on päällä merkintä "NS". Ø 7 mm. Paino 124,2 mg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Noritren on tarkoitettu uni- ja bipolaarisen depression hoitoon aikuisille. Voidaan kokeilla myös reaktiivisen, neuroottisen ja symptomaattisen depression hoidossa aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Lääkehoito aloitetaan pienellä annoksella ja sitä lisätään vähitellen seuraten tarkasti kliinistä vastetta ja lääkkeen siedettävyyttä. Yli 150 mg:n vuorokausiannoksia ei suositella muiden kuin sairaalapotilaiden hoitoon.

Aikuiset

Aloitusannostus on 50 mg kerran vuorokaudessa, aamulla, tai 25 mg 2–3 kertaa vuorokaudessa. Annosta lisätään vähitellen tarpeen mukaan 25 mg joka toinen päivä korkeintaan 100–150 mg:aan vuorokaudessa tai 50 mg:aan 2–3 kertaa vuorokaudessa (sairaalapotilailla joskus 200 mg:aan vuorokaudessa). Annoksen nosto tulisi mieluiten ajoittaa aamuun.

Ylläpitoannoksena käytetään sitä annosta, jolla on saatu paras hoitovaste.

Iäkkäät potilaat

Yli 60-vuotiaille potilaille annetaan aluksi 10 mg 2–3 kertaa vuorokaudessa tai 25 mg kerran vuorokaudessa, ja annosta lisätään tarpeen mukaan joka toinen päivä korkeintaan 150 mg:aan vuorokaudessa. Annoksen nosto tulisi mieluiten ajoittaa aamuun.

Ylläpitoannoksena käytetään sitä annosta, jolla on saatu paras hoitovaste.

Pediatriset potilaat

Noritreni-valmistetta ei suositella käytettäväksi lapsille ja nuorille, koska tietoa sen turvallisuudesta ja tehosta ei ole saatavilla.

Noritren-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Nortriptyliini annostellaan munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille tavalliseen tapaan.

Maksan vajaatoiminta

Varovainen annostelu on paikallaan, ja seerumin lääkeainepitoisuus on hyvä määrittää, mikäli mahdollista.

Hoidon kesto

Masennus alkaa yleensä lievittyä 2–4 viikon kuluttua. Masennuslääkitys on oireenmukaista hoitoa, joten sitä on jatkettava riittävän kauan – tavallisesti jopa kuusi kuukautta toipumisen jälkeen, jottei sairaus uusiutuisi. Toistuvaa (unipolaarista) masennusta sairastavan ylläpitohoitoa voidaan joutua jatkamaan useita vuosia. Lääkitys lopetetaan vähitellen muutaman viikon kuluessa.

Annoksen lisäys tulisi mieluiten tehdä aamulla. Tabletit otetaan veden kera.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Hiljattain sairastettu sydäninfarkti. Mikä tahansa eteis-kammiokatkos, sydämen rytmihäiriöt ja sepelvaltimotauti.

MAO:n (monoamiinioksidaasin) estäjien samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5). Nortriptyliinin ja MAO:n estäjien samanaikainen käyttö saattaa johtaa serotoniinioireyhtymään (jonka oireina voi olla agitaatio, sekavuus, vapina, myoklonia ja hypertermia).

Nortriptyliinia kuten muitakaan trisyklisiä masennuslääkkeitä ei saa antaa monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjiä käyttäville. Nortriptyliinin käytön voi aloittaa 14 vuorokauden kuluttua irreversiibelien, epäselektiivisten MAO:n estäjien ja selegiliinin käytön lopettamisesta ja vähintään vuorokauden kuluttua moklobemidin (reversiibeli MAO:n estäjä) käytön lopettamisesta. MAO:n estäjien käytön voi aloittaa 14 vuorokauden kuluttua nortriptyliinin käytön lopettamisesta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Nortriptyliinia ei saa antaa samaan aikaan MAO:n estäjien kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Sydämen rytmihäiriöt ovat todennäköisiä suuria annoksia käytettäessä. Niitä saattaa esiintyä myös tavallisen suuruisia annoksia käyttävillä potilailla, joilla on ennestään sydänsairaus.

Brugadan oireyhtymän paljastumista on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet nortriptyliinihoitoa. Brugadan oireyhtymä on harvinainen perinnöllinen sydämen natriumkanavan sairaus, johon liittyy tyypillisiä EKG-muutoksia (ST-segmentin nousu ja T-aaltojen poikkeavuudet oikean puolen rintakytkennöissä), jotka voivat johtaa sydämenpysähdykseen ja/tai äkkikuolemaan. Nortriptyliinin käyttöä on yleensä vältettävä potilailla, joilla on Brugadan oireyhtymä tai joilla epäillään olevan Brugadan oireyhtymä. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on riskitekijöitä, kuten suvussa esiintynyt sydämenpysähdyks tai äkkikuolema (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

Nortriptyliiniä on käytettävä varoen, jos potilaalla on kouristuksia aiheuttava sairaus, virtsaumpi, eturauhasen liikakasvu, kilpirauhasen liikatoimintaa, paranoisia oireita tai pitkälle edennyt maksa-, sydän- tai verisuonisairaus.

Itsemurha/itsemurha-ajatukset tai masennuksen paheneminen

Masennukseen liittyy lisääntynyt alttius itsemurha-ajatuksiin, itsensä vahingoittamiseen ja itsemurhiin (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä alttius säilyy kunnes itse taudissa tapahtuu merkittävää paranemista. Koska paranemista ei ehkä tapahdu ensimmäisten viikkojen aikana hoidon aloituksesta, tulee potilaita seurata tarkoin siihen saakka, että paranemista tapahtuu. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään, että itsemurha-alttius kasvaa taudin paranemisen alkuvaiheessa.

Potilaat, joilla on aiemmin ollut itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä, tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, ovat alttiimpia itsemurha-ajatuksille ja – yrityksille, ja heitä tulee tarkkailla erityisesti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloiduilla psykiatrisilla aikuispotilailla tehdyistä masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Riskialttiita potilaita tulee seurata tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen. Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) tulee kiinnittää huomiota mahdolliseen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymiseen tai –ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

Serotoniinioireyhtymä

Trisyklisten masennuslääkkeiden, kuten nortriptyliinin, ja muiden serotonergisten lääkeaineiden, kuten MAO:n estäjien (ks. kohta 4.3) tai buprenorfiinin samanaikainen käyttö saattaa johtaa serotoniinioireyhtymään, joka voi olla hengenvaarallinen tila (ks. kohta 4.5).

Jos muiden serotonergisten lääkeaineiden samanaikainen käyttö on kliinisesti tarpeen, potilasta on tarkkailtava huolellisesti erityisesti hoitoa aloitettaessa ja annosta suurennettaessa.

Serotoniinioireyhtymän oireita ovat esimerkiksi mielentilan muutokset, autonomisen hermoston epävakaus, neuromuskulaariset poikkeavuudet ja/tai maha-suolikanavan oireet.

Jos potilaalla epäillään serotoniinioireyhtymää, on syytä harkita annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä oireiden vaikeusasteen perusteella.

Nortriptyliiniä on annettava varoen kilpirauhasen liikatoimintaa sairastaville ja kilpirauhaslääkitystä käyttävillä, sillä seurauksena voi olla sydämen rytmihäiriöitä.

Iäkkäät potilaat ovat erityisen alttiita ortostaattiselle hypotonialle. Nortriptyliiniä käyttävillä sitä esiintyy kuitenkin vähemmän kuin muita trisyklisiä masennuslääkkeitä käyttävillä.

Maanis-depressiivisten potilaiden tila saattaa muuttua maaniseksi. Jos niin käy, nortriptyliinin käyttö on lopetettava.

Jos nortriptyliiniä käytetään skitsofreniaan liittyvän masennuksen hoitoon, psykoosioireet saattavat voimistua.

Jos potilaalla on harvinainen matala etukammio ja kapea kammiokulma, pupillin laajeneminen saattaa aiheuttaa akuutin glaukoomakohtauksen.

Anestesia-aineiden käyttö tri- tai tetrasyklisen masennuslääkityksen aikana saattaa lisätä rytmihäiriöiden ja hypotonian vaaraa. Nortriptyliinin käyttö on mahdollisuuksien mukaan keskeytettävä useita vuorokausia ennen leikkausta; jos päivystysleikkaus on välttämätön, anesthesiologille on kerrottava potilaan lääkityksestä.

Kuten muutkin psykenlääkkeet, nortriptyliini saattaa vaikuttaa insuliinivasteeseen ja sokeritasapainoon, joten diabeteslääkitystä voidaan joutua muuttamaan. Myös masennus sinänsä voi vaikuttaa sokeritasapainoon.

Hyperpyreksiaa on raportoitu, kun trisyklisiä masennuslääkkeitä on käytetty samaan aikaan antikolinergisten lääkkeiden tai neuroleptien kanssa.

Pitkäaikaisen hoidon äkillinen lopettaminen voi aiheuttaa vieroitusoireina päänsärkyä, pahoinvointia, unettomuutta ja ärtyisyyttä. Nämä oireet eivät kuitenkaan johdu riippuvuudesta.

Pediatriset potilaat

Trisyklisiä masennuslääkkeitä ei tulisi käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon. Tämän ikäryhmän masennuksen hoidossa trisyklisillä masennuslääkkeillä ei ole osoitettu olevan suotuisaa vaikutusta. Itsetuhoisuutta (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) sekä vihamielisyttä (pääasiassa aggressiota, vastustavaa käyttäytymistä ja vihaa) on havaittu kliinisissä tutkimuksissa useammin masennuslääkkeitä saaneilla lapsilla ja nuorilla kuin lumelääkettä saaneilla lapsilla ja nuorilla. Lisäksi trisyklisten masennuslääkkeiden käyttöön liittyy kaikilla ikäryhmillä sydän- ja verenkiertoelimistön haittavaikutusten vaara.

Apuaineet

Tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Vasta-aiheiset lääkeyhdistelmät

MAO:n estäjät (epäselektiiviset ja selektiiviset MAO-A:n estäjät (moklobemidi) ja MAO-B:n estäjät (selegiliini)) – serotoniinioireyhtymän vaara (ks. kohta 4.3).

Yhdistelmät, joita ei suositella

Sympatomimeetit: Nortriptyliini saattaa voimistaa adrenaliinin, efedriinin, isoprenaliinin, noradrenaliinin, fenyyliefriinin ja fenyylipropanoliamiinin sydän- ja verisuonivaikutuksia. (Näitä on esimerkiksi puudutus- ja nukutusaineissa ja nenän tukkoisuutta vähentävissä aineissa.)

Adrenergiset salpaajat: Trisykliset masennuslääkkeet saattavat estää guanetidiinin, betanidiinin, reserpiinin, klonidiinin ja metyyliidopan verenpainetta laskevaa vaikutusta. Verenpainelääkitys on syytä aina tarkistaa trisyklisiä masennuslääkkeitä käytettäessä.

Antikolinergiset lääkeaineet (esimerkiksi biperideeni): Trisykliset masennuslääkkeet saattavat voimistaa näiden lääkkeiden vaikutusta silmiin, keskushermostoon, suolistoon ja virtsarakkoon. Näiden samanaikaista käyttöä on vältettävä, koska se lisää mm. paralyyttisen ileuksen ja hyperpyreksian vaaraa.

QT-aikaa pidentävien lääkkeiden ja trisyklisten masennuslääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä ventrikulaaristen rytmihäiriöiden esiintymistodennäköisyyttä.

QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä ovat mm.

- rytmihäiriölääkkeet (kuten kinidiini)
- antihistamiinit (astemitsoli ja terfenadiini)
- jotkut antipsykoottiset lääkkeet (erityisesti pimotsidi ja sertindoli)
- sisapridi, halofantriini ja sotaloli

Sienilääkkeet kuten flukonatsoli ja terbinafiini lisäävät trisyklisten masennuslääkkeiden pitoisuutta plasmassa ja siten niiden toksisia vaikutuksia. Seurauksena on raportoitu synkoopea ja kääntyvien kärkien takykardia.

Yhdistelmät, joiden käytössä on noudatettava varovaisuutta

Serotonergiset lääkevalmisteet, kuten buprenorfiinit, koska serotoniinioireyhtymän (joka voi olla hengenvaarallinen tila) riski on suurentunut (ks. kohta 4.4).

Keskushermostoa lamaavat aineet: Nortriptyliini saattaa voimistaa alkoholin, barbituraattien ja muiden keskushermostoa lamaavien aineiden rauhoittavaa vaikutusta.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus trisyklisten masennuslääkkeiden farmakokinetiikkaan
Maksan sytokromi P450:n isoentsyymi CYP2D6 metaboloii trisyklisiä depressiolääkkeitä, myös nortriptyliiniä. Väestössä CYP2D6 on polymorfinen ja sitä estävät monet psykotrooppiset ja muut lääkeaineet, esim. neuroleptit, serotoniinin takaisinoton estäjät (paitsi sitalopraami, jolla on hyvin heikko estovaikutus), beetasalpaajat ja uudemmat rytmihäiriölääkkeet.

Barbituraatit ja muut entsyymi-induktorit saattavat pienentää trisyklisten masennuslääkkeiden plasmapitoisuutta ja heikentää niiden masennusta lievittävää vaikutusta.

Simetidiini, metyyliifenidaatti ja kalsiumestäjät lisäävät trisyklisten masennuslääkkeiden pitoisuutta plasmassa ja siten niiden toksisia vaikutuksia.

Trisykliset masennuslääkkeet ja neuroleptit estävät toistensa metaboliaa. Tämä saattaa alentaa kouristuskykyä ja aiheuttaa kouristuskohtauksia. Lääkkeiden annostusta täytyy ehkä sovittaa.

Sienilääkkeiden kuten flukonatsolin ja terbinafiinin on havaittu lisäävät amitriptyliinin ja nortriptyliinin pitoisuutta plasmassa.

Valproiinihappo saattaa nostaa nortriptyliinin pitoisuutta plasmassa. Tämän vuoksi kliininen seuranta on suositeltavaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Nortriptyliiniä ei tulisi käyttää raskauden aikana, ellei lääkkeen oletettu hyöty potilaalle ole merkittävämpi kuin sikiöön kohdistuva teoreettinen riski. Johtuen vieroitusoireiden riskistä vastasyntyneelle on suositeltavaa, että nortriptyliinihoito lopetetaan annosta vähitellen pienentämällä noin 14 päivää ennen synnytystä.

Trisyklisten masennuslääkkeiden käyttö suurina annoksina kolmannen raskauskolmanneksen aikana saattaa aiheuttaa vastasyntyneelle muun muassa neurologisia käytöshäiriöitä.

Vastasyntyneillä, joiden äidit ovat käyttäneet amitriptyliiniä lapsen syntymään asti on raportoitu letargiasta. Vastasyntyneillä, joiden äidit ovat käyttäneet nortriptyliiniä (amitriptyliinin metaboliittia) lapsen syntymään asti on raportoitu virtsaummeista.

Imetys

Nortriptyliiniä erittyy äidinmaitoon pieniä määriä, mutta käytettäessä terapeuttisia annoksia siitä ei todennäköisesti ole haittaa lapselle. Lapsen saama annos on noin 2 % äidin painoon suhteutetusta päiväannoksesta (mg/kg). Imetystä voidaan jatkaa nortriptyliinihoidon aikana, mikäli se katsotaan kliinisesti tarpeelliseksi, mutta erityisesti lapsen neljän (4) ensimmäisen elinviikon aikana seuranta on suositeltavaa.

Hedelmällisyys

Tietoja nortriptyliinin vaikutuksista ihmisen tai eläinten hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Nortriptyliini ei ole erityisen sedatiivinen lääkeaine.

Psykotrooppista lääkitystä saavia potilaita tulisi kuitenkin varoittaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn kohdistuvista vaikutuksista, jotka johtuvat itse sairauden ja/tai lääkkeen alentavasta vaikutuksesta potilaiden yleiseen tarkkaavaisuuteen ja keskittymiskykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Nortriptyliini voi aiheuttaa samankaltaisia haittavaikutuksia kuin muut trisykliset depressiolääkkeet. Osa alla luetelluista oireista, kuten esim. päänsärky, vapina, keskittymiskyvyn heikentyminen, suun kuivuminen, ummetus ja libidon väheneminen, voivat olla myös depression oireita ja usein ne heikkenevät depression lievittyessä.

Haittavaikutukset on luokiteltu alla seuraavasti:

Elinjärjestelmäluokka/suosittelutermi

Hyvin yleiset (> 1/10); yleiset (> 1/100, < 1/10); melko harvinaiset (> 1/1 000, < 1/100); harvinaiset (> 1/10 000, < 1/1 000); hyvin harvinaiset (< 1/10 000), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA:n elinjärjestelmäluokka	Esiintymistajuus	MedDRA:n suositteleva termi
Veri- ja imukudos	Harvinaiset	Luuydinloma, agranulosytoosi, leukopenia, eosinofilia, trombosytopenia
Aineenvaihdunta- ja ravitsemus	Harvinaiset	Ruokahaluttomuus
	Tuntematon	Hyponatremia
Psyykkiset häiriöt	Yleiset	Sekavuus, keskittymisvaikeudet, libidon väheneminen
	Melko harvinaiset	Hypomania, mania, ahdistuneisuus, unettomuus, painajaisunet
	Harvinaiset	Delirium (iäkkäillä potilailla), hallusinaatiot
	Tuntematon*	Itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen*
Hermosto	Hyvin yleiset	Vapina, heitehuimaus, päänsärky
	Yleiset	Huomiokyvyn häiriö, makuhäiriö, parestesia, ataksia
	Melko harvinaiset	Kouristukset
	Tuntematon	Serotoniniinireyhtymä**
Silmät	Hyvin yleiset	Akkommodaatiohäiriö
	Yleiset	Mydriaasi
	Melko harvinaiset	Kohonnut silmänsisäinen paine
Kuulo- ja tasapainoelin	Melko harvinaiset	Tinnitus
Sydän	Hyvin yleiset	Palpitaatio, takykardia

	Yleiset	QRS-kompleksin leveneminen (haarakatkos), AV-katkos
	Harvinaiset	Rytmihäiriöt
	Tuntematon	Brugadan oireyhtymä (paljastuminen)
Verisuonisto	Yleiset	Ortostaattinen hypotonia
	Melko harvinaiset	Hypertonia
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Suun kuivuminen, ummetus, pahoinvointi
	Melko harvinaiset	Ripuli, oksentelu, kielen turvotus
	Harvinaiset	Sylkirauhasten suurentuminen, paralyttinen ileus
Maksa ja sappi	Harvinaiset	Ikterus, transaminaasien ja alkalisien fosfataasin suurentuneet arvot
Ihon ja ihonalainen kudos	Hyvin yleiset	Liikahikoilu
	Melko harvinaiset	Ihottuma, urtikaria, kasvojen turvotus
	Harvinaiset	Alopesia, valoherkkyys
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinaiset	Virtsaumpi
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleiset	Impotenssi
	Harvinaiset	Gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset	Väsytys
	Harvinaiset	Kuume
Tutkimukset	Yleiset	Painon nousu, epänormaali EKG, QT-ajan pidentyminen, QRS-kompleksin leveneminen (haarakatkos)
	Harvinaiset	Painon lasku, maksan toimintakokeiden epänormaalit tulokset

*Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä on raportoitu nortriptyliinihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4)

**Tätä tapahtumaa on raportoitu serotonergisten lääkevalmisteiden, kuten trisyklistien masennuslääkkeiden luokkaan kuuluvien valmisteiden, käytön yhteydessä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)

Epidemiologiset tutkimukset, jotka on tehty pääasiassa yli 50-vuotiaille SSRI- tai trisyklistisiä masennuslääkkeitä käyttäville potilaille, ovat osoittaneet suurentuneen riskin luunmurtumiin. Suurentuneen luunmurtumariskin vaikutusmekanismia ei tunneta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen aiheuttamat reaktiot vaihtelevat huomattavan yksilöllisesti.

Yli 500 mg:n nortriptyliiniannokset ovat aiheuttaneet aikuisille keskivaikean tai vaikean myrkytyksen ja alle 1 000 mg:n annokset ovat olleet kuolemaan johtavia.

Oireet

Uneliaisuus tai kiihtymys, agitaatio, hallusinaatiot. Antikolinergisia vaikutuksia ovat mydriaasi, takykardia, virtsaumpi, limakalvojen kuivuminen ja suoliston motiliteetin väheneminen. Kouristukset. Kuume. Äkillinen keskushermostolama, kooma, hengityksen lamaantuminen.

Sydämeen kohdistuvia oireita ovat rytmihäiriöt (ventrikulaariset takyarytmiat, torsade de pointes, ventrikulaarinen fibrillaatio), sydämen vajaatoiminta, hypotensio ja kardiogeeninen sokki. Metabolinen asidoosi ja hypokalemia.

Brugadan oireyhtymää (paljastuminen) ja Brugadan oireyhtymälle tyypillisiä EKG-muutoksia (BEP) on raportoitu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa nortriptyliinin yliannostuksen yhteydessä.

Hoito

Sairaalahoito (teho-osastolla). Huolellinen seuranta on välttämätöntä myös näennäisesti komplisoitumattomissa tapauksissa. Hoito on oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa.

Hengitysteiden, hengityksen ja verenkierron toiminta pitää arvioida ja varmistaa tarpeen mukaan. Hengitysteiden avoimuus varmistetaan tarvittaessa intuboinnalla. Hengityskonehoitoa suositellaan mahdollisen hengityspysähdyksen varalta. Sydämen toiminnan jatkuvaa EKG-seuranta suositellaan 3–5 päivän ajan. Virtsa ja elektrolyytit on tutkittava, erityisesti matalien kaliumarvojen varalta. Virtsaneritystä pitää tarkkailla. Valtimoveren kaasuarvot on tutkittava, erityisesti asidoosin varalta. Mahahuuhtelua tulee harkita vain, jos mahdollisesti tappavan annoksen ottamisesta on kulunut alle tunti. Anna 50 g aktiivihäiltä niin pian kuin mahdollista, mieluiten tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta..

Seuraavien hoito päätetään tapauskohtaisesti:

- leveät QRS-kompleksit, sydämen vajaatoiminta ja kammioperäiset rytmihäiriöt
- verenkierron vajaatoiminta
- hypotensio
- hypertermia
- kouristukset
- metabolinen asidoosi.

Levottomuutta ja kouristuksia voidaan hoitaa diatsepaamilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä:

Epäselektiiviset monoamiinien takaisinoton estäjät (trisykliset depressiolääkkeet),
ATC-koodi: N06AA10.

Vaikutusmekanismi

Nortriptyliini on trisyklinen depressiolääke. Se on sekundäärinen amiini. Lisäksi nortriptyliini on amitriptyliinin aktiivinen päämetaboliitti. Nortriptyliini on tehokkaampi noradrenaliinin soluunoton estäjä kuin serotoniinin. Nortriptyliinillä on melko potentti antihistaminerginen vaikutus ja se tehostaa katekoliamiinien vaikutusta.

REM-unen vähentymisen katsotaan ennustavan antidepressiivistä vaikutusta. Trisykliset masennuslääkkeet, samoin kuin SSRI-masennuslääkkeet ja MAO-estäjät, vähentävät REM-unen määrää ja lisäävät syvää hidasaaltoista unta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Nortriptyliini kohottaa patologisesti alentunutta mielialaa. Myönteisin vaikutus saadaan endogeenisen depression hoidossa, mutta myös muista depressiotiloista kärsivät potilaat reagoivat nortriptyliinihoitoon. Nortriptyliinin keskushermostoa stimuloivasta vaikutuksesta johtuen se on käyttökelpoinen hoidettaessa depressioita, joihin liittyvät estoisuus, apatia ja aloitekyvyttömyys. Antidepressiivinen vaikutus alkaa useimmiten 2–4 viikon kuluttua, kun taas estyneisyyttä poistava vaikutus voi alkaa huomattavasti aiemmin.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Peroraalisen annoksen jälkeen plasman huippupitoisuus saavutetaan noin 5 tunnissa ($T_{\max} = 5,5 \pm 1,9$ tuntia, vaihteluväli 4,0–8,8 tuntia). Peroraalisen lääkityksen keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus on 51 % ($F_{\text{abs}} = 0,51 \pm 0,05$, vaihteluväli 0,46–0,59).

Jakautuminen

Laskimonsisäisen annon jälkeen arvioitu todennäköinen jakautumistilavuus ($(V_d)_B$) on 1633 ± 268 l, vaihteluväli 1460–2030 l (21 ± 4 l/kg). Proteiinisitoutuminen plasmassa on noin 93 %. Nortriptyliini läpäisee istukan.

Biotransformaatio

Nortriptyliinin metaboliareitit ovat demetylaatio ja hydroksylaatio, jota seuraa glukuronihappokonjugaatio. Metabolia on riippuvainen geneettisestä polymorfismista (CYP2D6). Aktiivinen päämetaboliitti on cis- ja trans-muodossa esiintyvä 10-hydroksinortriptyliini, jonka trans-muoto on elimistössä hallitsevana. Myös N-demetyylinortriptyliiniä muodostuu jossain määrin. Metaboliittien profiili on samanlainen kuin nortriptyliinilla, mutta se on jonkin verran heikompi. Trans-10-hydroksinortriptyliini on potentimpi kuin cis-muoto. Plasmassa 10-hydroksinortriptyliini on kokonaismääräisesti hallitsevana, mutta suurin osa metaboliiteista on konjugoituja.

Eliminaatio

Nortriptyliinin peroraalisen annoksen eliminaation puoliintumisaika ($T_{1/2B}$) on noin 26 tuntia ($25,5 \pm 7,9$ tuntia, vaihteluväli 16–38 tuntia). Keskimääräinen kokonaispuhdistuma (Cl_s) on $30,6 \pm 6,9$ l/h, vaihteluväli 18,6–39,6 l/h.

Nortriptyliini erittyy pääasiassa virtsaan. Munuaisten kautta muuttumattomana eliminoituva nortriptyliinilla ei ole merkitystä (2 %). Nortriptyliiniä erittyy pieniä määriä äidinmaitoon.

Nortriptyliinin pitoisuuksien suhde äidinmaito / äidin plasma on 1: 2. Lapsen saama arvioitu päivittäinen annos on keskimäärin 2 % äidin painoon suhteutetusta nortriptyliiniannoksesta (mg/kg).

Nortriptyliinin vakaan tilan plasmapitoisuudet saavutetaan useimmilla potilailla viikon sisällä.

Iäkkäät potilaat

Vanhuksilla on osoitettu olevan hidastuneesta metabolianopeudesta johtuvia pidempiä puoliintumisaikoja ja alentuneita oraalisien puhdistuman arvoja (Cl_o).

Maksan vajaatoiminta

Tietyn vaikeusasteen maksasairaus voi vähentää maksan kautta tapahtuvaa puhdistumaa, mistä seuraa plasmapitoisuuksien nousu.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaistoiminnan häiriöllä ei ole vaikutusta kinetiikkaan.

Polymorfia

Geneettinen polymorfia (CYP2D6) vaikuttaa lääkeaineen metaboliaan.

Farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan suhde

Endogeenisessa depressiossa terapeutinen plasmapitoisuus on 50–140 ng/ml (~190–530 nmol/l). Jos pitoisuus on yli 170–200 ng/ml, sydämen johtumishäiriön (pidentyneen QRS-kompleksin tai AV-katkoksen) vaara on tavallista suurempi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Trisyklisten depressiolääkkeiden, myös nortriptyliinin, akuutti toksisuus on korkea. Nortriptyliinihydrokloridin peroraali LD₅₀ rotilla on 502 mg/kg.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettidydin: maissitärkkelys, laktoosimonohydraatti, kopovidoni, glyseroli (85 %), mikrokiteinen selluloosa, talkki, magnesiumstearaatti.

Päällyste: hypromelloosi 5, makrogoli 6000.

Väriaine: titaanidioksidi (E171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

100 tablettia HDPE (high density polyethylene) -purkissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
TANSKA

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

10 mg:	1130
25 mg:	1131
50 mg:	9043

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10 mg: 03.03.1965 / 29.10.2008

25 mg: 03.03.1965 / 29.10.2008

50 mg: 19.06.1985 / 29.10.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.04.2024

Portrait SmPC Noritren 10 mg, 25 mg, 50 mg

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Noritren 10 mg filmdragerade tabletter
Noritren 25 mg filmdragerade tabletter
Noritren 50 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Noritren 10 mg: En tablett innehåller 10 mg nortriptylin (11,38 mg nortriptylinhydroklorid).
Noritren 25 mg: En tablett innehåller 25 mg nortriptylin (28,45 mg nortriptylinhydroklorid).
Noritren 50 mg: En tablett innehåller 50 mg nortriptylin (56,90 mg nortriptylinhydroklorid).

Hjälpämnen med känd effekt:

10 mg: en tablett innehåller 17,3 mg laktosmonohydrat.
25 mg: en tablett innehåller 18,1 mg laktosmonohydrat.
50 mg: en tablett innehåller 17,7 mg laktosmonohydrat.
(Se avsnitt 4.4)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett, filmdragerad.
Läkemedlets utseende:

10 mg: Rund, svagt bikonvex, vit, filmdragerad tablett med flat topp, märkt med "NL". Ø 5 mm. Vikt 61,8 mg.
25 mg: Rund, svagt bikonvex, vit, filmdragerad tablett med flat topp, märkt med "NO". Ø 6 mm. Vikt 92,3 mg.
50 mg: Rund, svagt bikonvex, vit, filmdragerad tablett med flat topp, märkt med "NS". Ø 7 mm. Vikt 124,2 mg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Noritren är avsett för behandling av uni- och bipolär depression hos vuxna. Kan också provas vid behandling av reaktiv, neurotisk och symtomatisk depression hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandlingen påbörjas med en låg dos och dosen ökas gradvis, medan det kliniska svaret och toleransen för läkemedlet uppföljs noggrant. Doser över 150 mg per dag rekommenderas inte för andra patienter än de som är inlagda på sjukhus.

Vuxna

Den inledande dosen är 50 mg en gång per dag, på morgonen, eller 25 mg 2–3 gånger per dag. Dosen ökas gradvis vid behov med 25 mg varannan dag till en daglig dos på högst 100–150 mg eller 50 mg 2–3 gånger per dag (hos patienter som är inlagda på sjukhus ibland till 200 mg per dag). Ökning av dosen ska helst ske på morgonen.

Som underhållsdos används den dos som gett bäst svar.

Äldre patienter

Den inledande dosen för patienter över 60 år är 10 mg 2–3 gånger per dag eller 25 mg en gång per dag, och dosen ökas vid behov varannan dag till en daglig dos på högst 150 mg. Ökning av dosen ska helst ske på morgonen.

Som underhållsdos ges den dos som gett bäst svar.

Pediatrisk population

Noritren rekommenderas inte för barn och ungdomar, eftersom information om säkerheten och effekten saknas.

Säkerhet och effekt för Noritren för barn under 18 år har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Nedsatt njurfunktion

Nortriptylin kan ges vid vanliga doser till patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Vid nedsatt leverfunktion rekommenderas noggrann dosering och, om möjligt, fastställande av serumnivå.

Behandlingstid

Den antidepressiva effekten uppkommer vanligtvis efter 2 till 4 veckor. Behandling med antidepressiva medel är symtomatisk och måste därför fortsätta under en lämplig tidsperiod, vanligtvis upp till 6 månader efter återhämtning för att förhindra återfall. Underhållsbehandlingen av reciderande (unipolär) depression kan behöva fortsättas i flera år. Läkemedelsbehandlingen sätts ut gradvis inom några veckor.

Ökning av dosen ska helst ske på morgonen. Tabletterna ska tas med vatten.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Nylig hjärtinfarkt. Alla typer av atrioventrikulärt block, rytmrubbningar och kranskärslssjukdom.

Samtidig användning av MAO-hämmare (se avsnitt 4.5). Samtidig användning av nortriptylin och MAO-hämmare kan leda till serotonin syndrom (symtom kan vara agitation, förvirring, tremor, myoklonus och hypertermi).

Nortriptylin, liksom andra tricykliska antidepressiva medel, kan inte ges till patienter som använder MAO-hämmare. Behandling med nortriptylin kan sättas in 14 dagar efter utsättning av irreversibla, icke-selektiva MAO-hämmare och selegilin och minst en dag efter utsättning av moklobemid (reversibel MAO-hämmare). Behandling med MAO-hämmare kan sättas in 14 dagar efter utsättning av nortriptylin.

4.4 Varningar och försiktighet

Nortriptylin får inte ges samtidigt med MAO-hämmare (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Hjärtarytmier är sannolika vid användning av höga doser. De kan också uppstå hos patienter med befintlig hjärtsjukdom som tar normal dos.

Manifestering av Brugadas syndrom har rapporterats hos patienter som behandlats med nortriptylin. Brugadas syndrom är en sällsynt ärftlig sjukdom i hjärtats natriumkanal med karakteristiska EKG-förändringar (ST-segmenthöjning och T-vågsavvikelser i de högra prekordiala avledningarna), som kan leda till hjärtstillestånd och/eller plötslig död. Nortriptylin ska generellt undvikas hos patienter med Brugadas syndrom eller de som misstänks ha Brugadas syndrom. Försiktighet rekommenderas hos patienter med riskfaktorer såsom en historik av hjärtstillestånd eller plötslig död i familjen (se avsnitt 4.8 och 4.9).

Nortriptylin ska användas med försiktighet om patienter har en sjukdom som orsakar kramper, urinretention, prostatahypertrofi, hypertyreos, paranoia eller framskriden lever-, hjärt- eller kärlsjukdom.

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depression förknippas med en ökad risk för suicidtankar, självskada och suicid (suicidrelaterade händelser). Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring uppstår. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, bör patienten följas noggrant till dess förbättring uppstår. Den kliniska erfarenheten är att suicidrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna.

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidalitet eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras noga under behandlingen. En meta-analys baserad på placebo-kontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år. Noggrann kontroll av patienter, och särskilt patienter som löper stor risk, ska åtfölja läkemedelsbehandling under tidig behandling och efter dosförändringar. Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken på klinisk försämring, suicidalt beteende/suicidtankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av tricykliska antidepressiva, inklusive nortriptylin och andra serotonerga läkemedel såsom MAO-hämmare (se avsnitt 4.3), eller buprenorfin kan leda till serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.5).

Om samtidig behandling med andra serotonerga läkemedel är kliniskt motiverad, rekommenderas noggrann observation av patienten, särskilt vid behandlingsstart och vid dosökningar.

Symtom på serotonergt syndrom kan vara förändrad psykisk status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

Om serotonergt syndrom misstänks ska dosminskning eller utsättning av behandlingen övervägas, beroende på symtomens svårighetsgrad.

Stor försiktighet krävs om nortriptylin administreras till patienter med hypertyreos eller till patienter som får sköldkörtelläkemedel eftersom hjärtarytmier kan uppstå.

Äldre patienter är särskilt känsliga för ortostatisk hypotoni men den är mindre vanlig hos patienter som använder nortriptylin än hos patienter som använder andra tricykliska antidepressiva medel.

Hos patienter med manodepressiv psykos kan en förskjutning mot den maniska fasen äga rum. I så fall, måste användning av nortriptylin avslutas.

Vid behandling av depression i samband med schizofreni kan nortriptylin förvärra de psykotiska symtomen.

Om patienten har en sällsynt grund främre ögonkammare och en trång kammarvinkel kan utvidgning av pupillen orsaka ett akut glaukomanfall.

Bedövningsmedel som ges under behandling med tri- eller tetracykliska antidepressiva medel kan öka risken för arytmier och hypotoni. Om möjligt ska läkemedlet sättas ut flera dagar före operation; om akutoperation inte går att undvika ska narkosläkaren informeras om att patienten får denna behandling.

Liksom andra antipsykotika, kan nortriptylin påverka insulinsvaret och sockerbalansen. Därför kan det vara nödvändigt att ändra diabetesbehandlingen. Också depression kan påverka sockerbalansen.

Hyperpyrexia har rapporterats när tricykliska antidepressiva medel givits tillsammans med antikolinergika eller neuroleptika.

Abrupt utsättning av långvarig behandling kan orsaka utsättningssymtom, inklusive huvudvärk, illamående, sömnlöshet och irritabilitet. Dessa är inte nödvändigtvis tecken på beroende.

Pediatrisk population

Tricykliska antidepressiva medel ska inte användas för barn och ungdomar under 18 år. Studier av depression i den här åldersgruppen har inte visat någon fördelaktig effekt för klassen tricykliska antidepressiva medel. Suicidalitet (suicidförsök och suicidtankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) sågs oftare i kliniska studier på barn och ungdomar som behandlades med antidepressiva medel jämfört med de som behandlades med placebo. Därtill är tricykliska antidepressiva medel förknippade med risk för kardiovaskulära biverkningar i alla åldersgrupper.

Hjälpämnen

Tabletterna innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Kontraindicerade kombinationer

MAO-hämmare (icke-selektiva och selektiva MAO-A-hämmare (moklobemid) och MAO-B-hämmare (selegilin)) – risk för serotonin syndrom (se avsnitt 4.3).

Kombinationer som inte rekommenderas

Sympatomimetika: Nortriptylin kan förstärka hjärt- och kärleffekterna av adrenalin, efedrin, isoprenalin, noradrenalin, fenylefrin och fenylpropanolamin. (Dessa finns till exempel i lokalbedövnings- och narkosmedel och i medel som lindrar nästäppa.)

Adrenerga neuronblockerare: Tricykliska antidepressiva medel kan förhindra den antihypertensiva effekten av guanetidin, betanidin, reserpin, klonidin och metyldopa. Antihypertensiv behandling bör granskas under behandling med tricykliska antidepressiva medel.

Antikolinergika (till exempel biperiden): Tricykliska antidepressiva medel kan öka effekterna av dessa läkemedel på ögat, centrala nervsystemet, tarmen och urinblåsan. Samtidig användning av dessa läkemedel bör undvikas på grund av en ökad risk för bl.a. paralytisk ileus och hyperpyrexia.

Samtidig användning av *läkemedel som förlänger QT-intervallet* och tricykliska antidepressiva medel kan öka sannolikheten för ventrikulära arytmier.

Läkemedel som förlänger QT-intervallet är t.ex.

- antiarytmika (t.ex. kinidin)
- antihistaminer (astemizol och terfenadin)
- vissa antipsykotika (speciellt pimozid och sertindol)
- cisaprid, halofantrin och sotalol.

Medel mot svamp såsom flukonazol och terbinafin ökar plasmakoncentrationerna av tricykliska antidepressiva medel och åtföljande toxicitet. Synkope och torsades de pointes har uppstått.

Kombinationer som kräver försiktighetsåtgärder vid användning

Serotonerga läkemedel, såsom buprenorfin, eftersom risken för serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, ökar (se avsnitt 4.4).

CNS-depressiva medel: Nortriptylin kan öka de sedativa effekterna av alkohol, barbiturater och andra CNS-depressiva medel.

Farmakokinetiska interaktioner

Effekt av andra läkemedel på tricykliska antidepressiva medels farmakokinetik

Tricykliska antidepressiva medel, inklusive nortriptylin, metaboliseras av cytokrom P450-isoenzymet CYP2D6 i levern. I populationen är CYP2D6 polymorfiskt och det hämmas av flera psykotropiska och andra läkemedel, såsom neuroleptika, serotoninåterupptagshämmare (förutom citalopram som har en mycket svag hämmande effekt), betablockerare och nyare antiarytmika.

Barbiturater och andra enzyminduktorer kan reducera koncentrationen av tricykliska antidepressiva medel i plasma och minska de antidepressiva effekterna av dessa läkemedel.

Cimetidin, metylfenidat och kalciumkanalblockerare ökar plasmakoncentrationen av tricykliska antidepressiva medel och åtföljande toxicitet.

Tricykliska antidepressiva medel och neuroleptika hämmar varandras metabolism. Detta kan leda till en lägre kramptröskel och kramper. Det kan vara nödvändigt att justera dosen av dessa läkemedel.

Medel mot svamp såsom flukonazol och terbinafin har observerats öka plasmakoncentrationen av amitriptylin och nortriptylin.

Valproinsyra kan öka nortriptylinkoncentrationen i plasma och därför rekommenderas klinisk övervakning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Nortriptylin ska inte användas under graviditet, om inte den förväntade nyttan för patienten överväger den teoretiska risken för fostret. På grund av risken för utsättningsymtom hos den nyfödda rekommenderas att nortriptylinbehandlingen sätts ut gradvis genom att minska dosen ungefär 14 dagar före förlossningen.

Användning av tricykliska antidepressiva medel vid stora doser under den tredje trimestern kan orsaka bland annat neurologiska beteendestörningar hos den nyfödda.

Letargi har rapporterats hos nyfödda barn födda till mödrar som har använt amitriptylin fram till förlossningen. Urinretention har rapporterats hos nyfödda barn födda till mödrar som har använt nortriptylin (metabolit av amitriptylin) fram till förlossningen.

Amning

Små mängder av nortriptylin passerar över i modersmjölk, men risk för inverkan på barnet synes osannolikt med terapeutiska doser. Den dos som barnet får är cirka 2 % av den dagliga dosen relaterad till moderns vikt (mg/kg). Amning kan fortsätta under behandling med nortriptylin om det anses vara kliniskt nödvändigt. Observation av barnet rekommenderas, särskilt under de första fyra veckorna efter förlossning.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga uppgifter avseende effekten av nortriptylin på fertilitet hos människa och djur.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Nortriptylin är inte särskilt sedativ läkemedel.

Patienter som får psykotropiska läkemedel bör dock varnas om effekter på körförmågan eller förmågan att använda maskiner. Dessa effekter beror på själva sjukdomens och/eller läkemedlets nedsättande effekt på patienternas allmänna uppmärksamhet och koncentrationsförmåga.

4.8 Biverkningar

Nortriptylin kan ha liknande biverkningar som andra tricykliska antidepressiva medel. Några av de nedan nämnda biverkningarna t.ex. huvudvärk, tremor, nedsatt koncentrationsförmåga, muntorrhet, konstipation och minskad libido kan även vara symptom på depression och minskar vanligtvis när det depressiva tillståndet förbättras.

Frekvenserna definieras enligt följande:

Organsystemklass/rekommenderad term

Mycket vanliga (> 1/10), vanliga (> 1/100, < 1/10), mindre vanliga (> 1/1 000, < 1/100), sällsynta (> 1/10 000, < 1/1 000) mycket sällsynta (< 1/10 000), okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA organsystemklass	Frekvens	Rekommenderad MedDRA-term
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Benmärgsdepression, agranulocytosis, leukopeni, eosinofili, trombocytopeni
Metabolism och nutrition	Sällsynta	Minskad aptit
	Okänd frekvens	Hyponatremi
Psykiska störningar	Vanliga	Konfusionstillstånd, koncentrationssvårigheter, minskad libido
	Mindre vanliga	Hypomani, mani, ångest, insomni, mardrömmar
	Sällsynta	Delirium (hos äldre patienter), hallucinationer
	Okänd frekvens*	Suicidalt beteende, suicidtankar*
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Tremor, yrsel, huvudvärk
	Vanliga	Påverkad uppmärksamhetsgrad, dysgeusi, parestesier, ataxi
	Mindre vanliga	Konvulsion
	Okänd frekvens	Serotonergt syndrom**
Ögon	Mycket vanliga	Ackommodationsstörningar
	Vanliga	Mydriasis
	Mindre vanliga	Ökat tryck i ögat
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Tinnitus
Hjärtat	Mycket vanliga	Palpitationer, takykardi
	Vanliga	QRS komplex-förlängning (skänkelblock), AV-block
	Sällsynta	Arytmi
	Okänd frekvens	Brugadas syndrom (manifestering)
Blodkärl	Vanliga	Ortostatisk hypotension
	Mindre vanliga	Hypertoni

Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Muntorrhet, konstipation, illamående
	Mindre vanliga	Diarré, kräkningar, tungödem
	Sällsynta	Parotissvullnad, paralytisk ileus
Lever och gallvägar	Sällsynta	Gulsot, ökade alkaliska blodfosfater, transaminasstegring
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hyperhidros
	Mindre vanliga	Hudutslag, urtikaria, ansiktsödem
	Sällsynta	Alopeci, fotosensitivitetsreaktion
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Erektill dysfunktion
	Sällsynta	Gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet
	Sällsynta	Feber
Undersökningar	Vanliga	Ökad vikt, abnormt elektrokardiogram, QT-förlängning, QRS komplex-förlängning (skänkelblock)
	Sällsynta	Viktnedgång, abnormal leverfunktionstest

*Fall av suicidtankar och suicidalt beteende har rapporterats under behandling med nortriptylin eller direkt efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

**Denna biverkning har rapporterats för serotonerga läkemedel, såsom den terapeutiska klassen tricykliska antidepressiva (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Epidemiologiska studier som främst har utförts på patienter 50 år och äldre, visar en ökad risk för benfraktur hos patienter som behandlas med SSRI eller tricykliska antidepressiva medel. Mekanismen är okänd.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Reaktioner som överdoseringen orsakar uppvisar en stor individuell variation.

Överdoser med doser över 500 mg nortriptylin har orsakat en medelsvår eller svår förgiftning för vuxna och doser under 1 000 mg har lett till döden.

Symtom

Sömnighet eller upphetsning, agitation, hallucinationer. Antikolinerga effekter är mydriasis, takykardi, urinretention, torra slemhinnor och nedsatt tarmmotorik. Kramper. Feber. Plötsligt insättande CNS-depression, koma, andningsdepression.

Hjärtsymtom inkluderar arytmier (ventrikulära takyarytmier, torsade de pointes, ventrikulär fibrillation), hjärtsvikt, hypotension och kardiogen chock. Metabolisk acidosis och hypokalemi.

Brugadas syndrom (manifestering) och EKG med Brugadamönster (Brugada ECG-pattern) har rapporterats vid övervakning efter läkemedlets marknadsintroduktion i samband med överdosering av nortriptylin.

Behandling

Patienterna ska tas in på sjukhus (intensivvårdsavdelning) och noggrant övervakas även i till synes okomplicerade fall. Behandlingen är symtomatisk och understödjande.

Luftvägar, andning och cirkulation ska bedömas och behandlas på lämpligt sätt. Luftvägarna hålls öppna genom intubation vid behov. Respiratorbehandling rekommenderas för att förhindra eventuellt andningsstillestånd. Kontinuerlig EKG-övervakning av hjärtfunktion rekommenderas i 3–5 dagar. Urea och elektrolyter ska kontrolleras, särskilt för lågt kalium. Urinproduktionen ska övervakas. Arteriella blodgaser ska kontrolleras, särskilt för acidosis. Ventrikeltömning ska endast övervägas inom en timme efter en potentiellt dödlig överdos. Ge 50 mg kol så snart som möjligt, optimalt inom en timme efter intag.

Beslut om behandling av följande tas på en fall-till-fall-basis:

- breddökade QRS-komplex, hjärtsvikt och ventrikulära arytmier
- cirkulationssvikt
- hypotoni
- hypertermi
- konvulsioner
- metabol acidosis.

Rastlöshet och konvulsioner kan behandlas med diazepam.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:

Icke-selektiva monoaminåterupptagshämmare (tricykliska antidepressiva medel),
ATC-kod: N06AA10.

Verkningsmekanism

Nortriptylin är ett tricykliskt antidepressivt medel. Det är en sekundär amin. Nortriptylin är den aktiva huvudmetaboliten av amitriptylin. Nortriptylin är en effektivare återupptagshämmare av noradrenalin än av serotonin. Nortriptylin har en relativt potent antihistaminerg effekt och det ökar effekten av katekolaminer.

Minskad REM-sömn anses förutspå den antidepressiva effekten. Tricykliska antidepressiva medel, antidepressiva SSRI-läkemedel och MAO-hämmare minskar andelen REM-sömn och ökar djupsömnen med långsamma vågor.

Klinisk effekt och säkerhet

Nortriptylin höjer patologiskt reducerat humör. Den mest gynnsamma effekten har läkemedlet vid behandling av endogen depression, men även patienter med andra typer av depression reagerar på nortriptylinbehandling. På grund av dess stimulerande effekt på centrala nervsystemet kan nortriptylin användas vid behandling av depression som förknippas med hämning, apati och avsaknad av initiativförmåga. Den antidepressiva effekten börjar oftast inom 2–4 veckor, medan effekten som motverkar hämning kan börja betydligt tidigare.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter peroral dos uppnås maximal plasmakoncentration inom cirka 5 timmar ($T_{\max} = 5,5 \pm 1,9$ timmar, variationsbredd 4,0–8,8 timmar). Den genomsnittliga absoluta orala biotillgängligheten är 51 % ($F_{\text{abs}} = 0,51 \pm 0,05$, variationsbredd 0,46–0,59).

Distribution

Efter intravenös administrering är den beräknade sannolika distributionsvolymen ($(V_d)_\beta$) $1\,633 \pm 268$ l, variationsbredd 1 460–2 030 l (21 ± 4 l/kg). Proteinbindningen i plasma är 93 %.

Nortriptylin passerar över placentan.

Metabolism

Metabolismvägarna för nortriptylin är demetylering och hydroxylering som åtföljs av glukuronsyrakonjugering. Metabolismen är beroende av genetisk polymorfism (CYP2D6). Den aktiva huvudmetaboliten är cis- och trans-10-hydroxynortriptylin vars trans-form är dominerande i kroppen. Även N-demetylnortriptylin bildas i någon mån. Profilen för metaboliterna liknar den för nortriptylin, men något svagare. Trans-10-hydroxynortriptylin är mer potent än cis-formen. I plasma dominerar 10-hydroxynortriptylin, men de flesta metaboliter är konjugerade.

Eliminering

Halveringstiden för elimination ($T_{1/2\beta}$) av peroralt nortriptylin är cirka 26 timmar ($25,5 \pm 7,9$ timmar, variationsbredd 16–38 timmar). Den genomsnittliga totala clearance (Cl_t) är $30,6 \pm 6,9$ l/h, variationsbredd 18,6–39,6 l/h.

Nortriptylin utsöndras huvudsakligen med urinen. Nortriptylin som elimineras oförändrat via njurarna har inte betydelse (2 %).

Små mängder av nortriptylin utsöndras i bröstmjölk.

Förhållandet mellan nortriptylinkoncentrationen i bröstmjölk/moderns plasma är 1:2. Den dagliga dos som barnet beräknas få är i genomsnitt 2 % av nortriptylindosen relaterad till moderns vikt (mg/kg).

Plasmakoncentrationen av nortriptylin vid steady-state uppnås inom en vecka hos de flesta patienter.

Äldre patienter

Längre halveringstider och minskade värden för oral clearance (Cl_o) har påvisats hos äldre på grund av reducerad metabolismhastighet.

Leversvikt

Leversjukdom av viss svårighetsgrad kan minska clearance genom levern, vilket leder till ökad plasmakoncentration.

Njursvikt

Störning i njurfunktionen påverkar inte kinetiken.

Polymorfi

Genetisk polymorfism (CYP2D6) påverkar läkemedlets metabolism.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Vid endogen depression är den terapeutiska plasmakoncentrationen 50–140 ng/ml (~190–530 nmol/l). Om koncentrationen är över 170–200 ng/ml, ökar risken för hjärtblock (QRS-komplexförlängning eller AV-block).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

Den akuta toxiciteten av tricykliska antidepressiva medel, inklusive nortriptylin, är hög. Nortriptylinhydroklorids perorala LD_{50} hos råttor är 502 mg/kg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna: majsstärkelse, laktosmonohydrat, kopovidon, glycerol (85 %), mikrokristallincellulosa, talk, magnesiumstearat.

Dragering: hypromellos 5, makrogol 6000.

Färgämne: titandioxid (E171).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 tabletter i HDPE (high density polyethylene) -burk.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions (och övrig hantering)

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

H. Lundbeck A/S

Ottliavej 9

2500 Valby

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 1130

25 mg: 1131

50 mg: 9043

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10 mg: 03.03.1965 / 29.10.2008

25 mg: 03.03.1965 / 29.10.2008

50 mg: 19.06.1985 / 29.10.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.04.2024