

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nortriptyline Holsten 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Nortriptyline Holsten 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Nortriptyline Holsten 10 mg: Yksi tabletti sisältää 10 mg nortriptyliiniä, mikä vastaa 11,38 mg:aa nortriptyliinihydrokloridia.

Nortriptyline Holsten 25 mg: Yksi tabletti sisältää 25 mg nortriptyliiniä, mikä vastaa 28,46 mg:aa nortriptyliinihydrokloridia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

10 mg: Yksi tabletti sisältää 43,0 mg laktoosimonohydraattia.

25 mg: Yksi tabletti sisältää 107,4 mg laktoosimonohydraattia ja 0,04 mg paraoranssia alumiinilakkaa (E110).

(Ks. kohta 4.4.)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Nortriptyline Holsten 10 mg -tabletit ovat pyöreitä ja kaksoiskuperia, valkoisia, kalvopäällysteisiä ja halkaisijaltaan noin 5,5 mm:n kokoisia tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”10”.

Nortriptyline Holsten 25 mg -tabletit ovat pyöreitä ja kaksoiskuperia, oransseja, kalvopäällysteisiä ja halkaisijaltaan noin 8 mm:n kokoisia tabletteja, joissa on jakouurre ja toisella puolella merkintä ”25”. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nortriptyline Holsten on tarkoitettu masennusjaksojen hoitoon aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Lääkehoito aloitetaan pienellä annoksella, ja annosta suurennetaan vähitellen seuraten tarkasti kliinistä vastetta ja lääkkeen siedettävyyttä. Yli 150 mg:n vuorokausiannoksia ei suositella muiden kuin sairaalapotilaiden hoitoon (enintään 200–250 mg). Nortriptyliinin ihanteellinen terapeuttinen pitoisuus plasmassa on 50–150 ng/ml.

Aikuiset

Aloitusannostus on 50 mg kerran vuorokaudessa, aamulla, tai 25 mg 2–3 kertaa vuorokaudessa. Annosta suurennetaan vähitellen tarpeen mukaan 25 mg joka toinen päivä korkeintaan 100–150 mg:aan vuorokaudessa tai 50 mg:aan 2–3 kertaa vuorokaudessa (sairaalapotilailla harvoissa tapauksissa 200 mg:aan vuorokaudessa). Annoksen suurentaminen on mieluiten ajoitettava aamuun. Ylläpitoannoksena käytetään sitä annosta, jolla on saatu paras hoitovaste.

Läkkäät potilaat

Yli 60-vuotiaille potilaille annetaan aluksi 25 mg kerran vuorokaudessa tai 10 mg 2–3 kertaa vuorokaudessa. Annosta suurennetaan tarpeen mukaan vähitellen 10–20 mg:lla joka toinen päivä 150 mg:aan vuorokaudessa. Annoksen suurentaminen on mieluiten ajoitettava aamuun. Ylläpitoannoksena käytetään sitä annosta, jolla on saatu paras hoitovaste.

Pediatriset potilaat

Nortriptyline Holsten -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

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

Munuaisten vajaatoiminta

Lääkkeen titraus munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on tehtävä huolellisesti. Useimmissa tapauksissa voidaan käyttää tavanomaisia nortriptyliiniannoksia.

Maksan vajaatoiminta

Varovainen annostelu on tarpeen, ja plasman lääkeainepitoisuus on hyvä määrittää, mikäli mahdollista. Ihanteellinen pitoisuus on 50–150 ng/ml.

Hoidon kesto

Masennus alkaa yleensä lievittyä 2–4 viikon kuluttua. Masennuslääkitys on oireenmukaista hoitoa, ja sitä on jatkettava riittävän kauan, tavallisesti 6 kuukautta toipumisen jälkeen, jottei sairaus uusiutuisi. Toistuvaa (unipolaarista) masennusta sairastavan potilaan ylläpitohoitoa voidaan joutua jatkamaan useita vuosia uusien masennusjaksojen välttämiseksi.

Käytön lopettamisen

Jos hoito on lopetettava, potilas on vieroitettava lääkevalmisteesta vähitellen muutaman viikon kuluessa.

Antotapa

Annoksen suurentaminen on tehtävä mieluiten 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 tai sepelvaltimotauti.

Kuten muitakaan trisyklisiä masennuslääkkeitä, nortriptyliiniä ei saa antaa monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjiä käyttäville potilaille, ks. kohta 4.5.

Nortriptyliinin ja MAO:n estäjien samanaikainen käyttö saattaa johtaa serotoniinireseptoriyhtymään (jonka oireita voivat olla kiihtyneisyys, sekavuus, vapina, myoklonia ja hypertermia). Nortriptyliinin käytön voi aloittaa 14 vuorokauden kuluttua irreversiibelien, epäselektiivisten MAO:n estäjien 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 (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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, potilaita on seurattava 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 on seurattava tarkasti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloiduilla psykiatrisilla aikuispotilailla tehdyistä masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin.

Potilaita, ja erityisesti riskialttiita potilaita, on seurattava tarkasti hoidon aikana, etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun annostukseen tehdään muutoksia. Potilaita (ja heidän hoitajiaan) on kehoitettava kiinnittämään huomiota mahdolliseen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymisen tai -ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, on hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon.

Itsemurhariskin vuoksi potilaalle on annettava tabletteja rajoitettu määrä erityisesti hoidon alussa.

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.

Pediatriset potilaat

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

Muut varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Suurien annosten käyttö voi aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä ja vaikeaa hypotensiota. Suuria annoksia saaneita potilaita on seurattava rytmihäiriöiden varalta. Rytmihäiriöitä ja vaikeaa hypotensiota voi esiintyä myös potilailla, joilla on ennestään sydänsairaus ja joita hoidetaan normaalilla annoksella.

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 nousua ja T-aaltojen poikkeavuuksia 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 sydämenpysähdys tai äkkikuolema (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

Nortriptyliiniä on käytettävä varoen, jos potilaalla on kouristuksia aiheuttava sairaus, virtsaamisvaijoja/virtsaumpi, eturauhasen liikakasvua, kilpirauhasen liikatoimintaa, paranooidisia oireita tai pitkälle edennyt maksa- tai sydän- ja verisuonisairaus. Varovaisuutta suositellaan, kun

valmistetta annostellaan potilaille, joilla on matala verenpaine.

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

Jos potilaan silmissä on harvinainen matala etukammio tai kapea kammiokulma, pupillin laajeneminen saattaa aiheuttaa akuutin glaukoomakohtauksen. Nortriptyliini on annosteltava varoen ja potilaita on seurattava tarkasti ja säännöllisesti akuutin sulkukulmaglaukooman ja kohonneen silmänpaineen varalta.

Psykoosioireet saattavat voimistua, jos masennuslääkkeitä käytetään skitsofrenian tai muun psykoottisen häiriön hoitoon. Vainoharhaiset ajatukset voivat voimistua. Nortriptyliiniä ei pidä käyttää yhdessä psykoosilääkkeiden kanssa.

Kun kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvän psykoosin masennusvaihetta hoidetaan, potilaan tila voi kääntyä maniavaiheeseen. Jos niin käy, nortriptyliinin käyttö on lopetettava.

Jos kurkkukipua, kuumetta ja influenssan oireita esiintyy kymmenen ensimmäisen hoitoviikon aikana, verenkuvatutkimusta suositellaan mahdollisen agranulosytoosin vuoksi.

Vaikka masennuslääkkeet eivät aiheuta riippuvuutta, hoidon äkillinen lopettaminen pitkäaikaisen käytön jälkeen voi aiheuttaa vieroitusoireita, kuten pahoinvointia, päänsärkyä, unettomuutta, ärtyneisyyttä ja huonovointisuutta.

Iäkkäät potilaat ovat usein herkempiä masennuslääkkeille: ortostaattinen hypotensio ja antikolinergiset haittavaikutukset ovat erityisen yleisiä. Nortriptyliini aiheuttaa kuitenkin vähemmän ortostaattista hypotensiota kuin muut trisykliset masennuslääkkeet.

Anestesia-aineiden käyttö tri- tai tetrasyklisen masennuslääkityksen aikana saattaa lisätä rytmihäiriöiden ja hypotension riskiä. Nortriptyliinin käyttö on mahdollisuuksien mukaan keskeytettävä muutama vuorokausi ennen leikkausta. Jos päivystysleikkaus on välttämätön, anestesiologille on kerrottava potilaan lääkityksestä.

Kuten muutkin psykykenlääkkeet, 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, erityisesti kuumalla säällä.

Apuaineet

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

25 mg:n tabletit sisältävät paraoranssia (E110). Saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Vasta-aiheet lääkeyhdistelmät

MAO:n estäjät (epäselektiiviset ja selektiiviset MAO-A:n estäjät (moklobemidi) ja selektiiviset MAO-B:n estäjät (selegiliini)) – serotoniinieroitymän riski (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 metyylidopan verenpainetta laskevaa vaikutusta. Verenpainelääkitys on aina syytä tarkistaa trisyklisiä masennuslääkkeitä käytettäessä.

Antikolinergiset lääkeaineet: 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 pidentävät lääkkeet, mukaan lukien rytmihäiriölääkkeet, kuten kinidiini, antihistamiinit astemitsoli ja terfenadiini, tietyt psykoosilääkkeet (pääasiassa pimotsidi ja sertindoli), sisapridi, halofantriini ja sotaloli voivat lisätä kammioperäisten rytmihäiriöiden riskiä yhdessä trisyklisten masennuslääkkeiden kanssa käytettyinä.

Trisykliset masennuslääkkeet muistuttavat ominaisuuksiltaan ryhmän I rytmihäiriölääkkeitä. Varovaisuutta on noudatettava tämän ryhmän rytmihäiriölääkkeiden, beetareseptoreita salpaavien sympatolyyttien tai kalsiumantagonistien (kalsiumkanavan salpaajien, erityisesti verapamiilin) yhteiskäytössä AV-johtumisaikaan kohdistuvan voimistavan vaikutuksen ja negatiivisen inotrooppisen vaikutuksen vuoksi. Kun trisyklisiä masennuslääkkeitä käytetään yhdessä sekä ryhmän I rytmihäiriölääkkeiden että samanaikaisten kaliumia säästämättömien diureettien kanssa, terveydenhuollon ammattilaisten on tarkkailtava potilasta QT-aikaa estävän vaikutuksen varalta. Seerumin kaliumpitoisuus on pidettävä normaalien parametrien sisällä.

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

Yhdistelmät, joiden käytössä on noudatettava varovaisuutta

Keskushermostoa lamaavat aineet: Nortriptyliini saattaa voimistaa alkoholin, barbituraattien ja muiden keskushermostoa lamaavien aineiden rauhoittavaa vaikutusta. Nortriptyliini voimistaa psykoosilääkkeiden, unilääkkeiden, rauhoittavien lääkkeiden, anksiolyyttien ja antihistamiinien rauhoittavaa vaikutusta. Alkoholin käyttöä on vältettävä. Näissä tapauksissa mainittujen lääkkeiden annostusta on pienennettävä.

Masennuslääkkeiden käyttö yhdessä kilpirauhashormonin mimeettien kanssa voi aiheuttaa kilpirauhasen liikatoiminnan oireita. Kilpirauhashormonin mimeetit voivat myös voimistaa masennuslääkkeen vaikutusta.

Levodopan metabolia suolistossa kiihtyy mahdollisesti peristaltiikan vähenemisen vuoksi.

Deliriumia on raportoitu, kun nortriptyliiniä on annettu samanaikaisesti disulfiraamin kanssa.

Nortriptyliinin ja sähköhoidon samanaikainen käyttö voi lisätä hoidon vaaraa. Tällaista hoitoa on tarjottava vain potilaille, jotka todella tarvitsevat sitä.

Trisykliset masennuslääkkeet voivat lisätä kouristuskohtausten riskiä tramadolia käyttävillä potilailla.

Serotoniinioireyhtymää (joka voi olla hengenvaarallinen tila (ks. kohta 4.4)) on raportoitu nortriptyliinin käytön yhteydessä, kun sitä on annettu samanaikaisesti muiden serotonergisten lääkevalmisteiden, kuten buprenorfiinin, kanssa.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus trisyklisten masennuslääkkeiden farmakokinetikkaan

Maksan sytokromi P450:n isoentsyymi CYP2D6 metaboloii trisyklisiä masennuslääkkeitä, myös nortriptyliiniä. Väestössä CYP2D6 on polymorfinen. CYP2D6-isoentsyymiä voivat estää monet psykotrooppiset ja muut lääkeaineet, esim. neuroleptit, serotoniinin takaisinoton estäjät (paitsi sitalopraami, jolla on hyvin heikko estovaikutus), beetasalpaajat ja uudemmat rytmihäiriölääkkeet. Nämä lääkevalmisteet voivat aiheuttaa trisyklisen masennuslääkkeiden metabolian huomattavaa heikkenemistä, mikä voi johtaa niiden plasmapitoisuuden merkittävään suurenemiseen.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet, fenytoiini, karbamatsepiini ja barbituraatit kiihdyttävät masennuslääkkeiden metaboliaa maksavaikutuksen vuoksi. Tämä voi pienentää masennuslääkkeiden plasmapitoisuutta ja heikentää niiden masennusta lievittävää vaikutusta.

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

Trisykliset masennuslääkkeet ja neuroleptit estävät toistensa metaboliaa, mikä saattaa alentaa kouristuskynnystä ja aiheuttaa kouristuskohdauksia. Näiden lääkevalmisteiden annostusta voi olla tarpeen muuttaa.

Sienilääkkeiden, kuten flukonatsolin ja terbinafiinin, on havaittu lisäävät amitriptyliiniin ja nortriptyliiniin pitoisuutta plasmassa.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Nortriptyliiniä ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei lääkkeen oletettu hyöty potilaalle ole merkittävämpi kuin sikiöön kohdistuva teoreettinen riski.

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

Vastasyntyneillä, joiden äidit ovat käyttäneet amitriptyliiniä lapsen syntymään asti, on raportoitu letargiaa. Vastasyntyneillä, joiden äidit ovat käyttäneet nortriptyliiniä (amitriptyliiniin metaboliittia) lapsen syntymään asti, on raportoitu virtsaumpea.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu haitallisia vaikutuksia suurina annoksina käytettäessä (ks. kohta 5.3).

Imetys

Trisyklisiä masennuslääkkeitä erittyy ihmisillä äidinmaitoon pieniä määriä. Lapsen saama suhteellinen annos on pieni, ja imettävien vauvojen seerumpitoisuudet ovat pieniä tai niitä ei voida havaita. Imettävän vauvan saama annos on noin 2 % äidin painoon suhteutetusta päiväannoksesta (mg/kg).

Imettyyn vauvaan kohdistuvia haittavaikutuksia ei ole tähän mennessä raportoitu. Imetystä voidaan jatkaa nortriptyliinihoidon aikana, jos odotettu hyöty äidille on suurempi kuin mahdolliset riskit lapselle. Seuranta on suositeltavaa erityisesti lapsen 4 ensimmäisen elinvuoron aikana.

Hedelmällisyys

Tietoja nortriptyliiniin vaikutuksista ihmisen tai eläinten hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Nortriptyliini ei ole erityisen sedatiivinen lääkeaine.

Psykotrooppista lääkitystä saavien potilaiden tarkkaavaisuus ja keskittymiskyky voivat heikentyä, ja heitä on varoitettava mahdollisista ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn kohdistuvista vaikutuksista.

4.8 Haittavaikutukset

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

Nortriptyliinin ja/tai muiden alla mainittujen trisyklisten masennuslääkkeiden haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan. Haittavaikutukset on luokiteltu tässä kohdassa esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Harvinainen	Luuydinlama, agranulosytoosi, leukopenia, eosinofilia, trombosytopenia
Umpieritys	Tuntematon	Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Harvinainen	Ruokahaluttomuus
	Tuntematon	Hyponatremia
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Sekavuus, libidon väheneminen
	Melko harvinainen	Hypomania, mania, ahdistuneisuus, unettomuus, painajaiset
	Harvinainen	Delirium (iäkkäillä potilailla), hallusinaatiot
	Tuntematon	Itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen ¹ , kiihtyneisyys, levottomuus, aggressiiviset reaktiot, harhaluulot, naisen orgasmihäiriö, libidon lisääntyminen, desorientaatio
Hermosto	Hyvin yleinen	Vapina, heitehuimaus, päänsärky
	Yleinen	Huomiokyvyn häiriö, makuhäiriö, parestesia, ataksia
	Melko harvinainen	Kouristukset
	Tuntematon	Serotoniini-ireyhtymä ²
Silmät	Hyvin yleinen	Akkommodaatiohäiriö
	Yleinen	Mydriaasi
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	Tinnitus
Sydän	Hyvin yleinen	Palpitaatio, takykardia
	Yleinen	Eteis-kammiokatkos, haarakatkos
	Harvinainen	Rytmihäiriöt
	Tuntematon	Brugadan oireyhtymä (paljastuminen)
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Ortostaattinen hypotensio
	Melko harvinainen	Kohonnut verenpaine
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Suun kuivuminen, ummetus, pahoinvointi
	Melko harvinainen	Ripuli, oksentelu, kielen turvotus
	Harvinainen	Sylkirauhasten turvotus, paralyttinen ileus
Maksa ja sappi	Harvinainen	Ikterus
	Tuntematon	Kolestaasi

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Iho ja ihonalainen kudus	Hyvin yleinen	Liikahikoilu
	Melko harvinainen	Ihottuma, urtikaria, kasvojen turvotus
	Harvinainen	Hiustenlähtö, valoherkkyysreaktio
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Virtsaumpi
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Erektiohäiriö
	Harvinainen	Gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsytys
	Harvinainen	Kuume
Tutkimukset	Yleinen	Painon nousu, epänormaali EKG, QT-ajan pidentyminen, QRS-kompleksin leveneminen (haarakatkos)
	Melko harvinainen	Lisääntynyt silmänpaine
	Harvinainen	Painon lasku, maksan toimintakokeiden epänormaalit tulokset, alkalisen fosfataasin pitoisuuden nousu veressä, transaminaasipitoisuuden nousu

¹ Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä on raportoitu nortriptyliinihoidon aikana tai välittömästi hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

² Tätä tapahtumaa on raportoitu serotonergisten lääkevalmisteiden, kuten trisyklisen masennuslääkkeiden luokkaan kuuluvien valmisteiden, käytön yhteydessä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Luokkavaikutukset

Epidemiologiset tutkimukset, jotka on tehty pääasiassa yli 50-vuotiaille, ovat osoittaneet suurentuneen riskin luunmurtumiin SSRI-lääkkeitä tai trisyklisiä masennuslääkkeitä käyttävillä potilailla. 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. Lapset ovat erityisen alttiita sydäntoksisille vaikutuksille ja kouristuskohtauksille. Lääkäreitä kehoitetaan ottamaan yhteyttä Myrkytystietokeskukseen lasten hoitoa koskevien erityisohjeiden saamiseksi.

Yli 500 mg:n nortriptyliiniannokset ovat aiheuttaneet aikuisille keskivaikkeen tai vaikean myrkytyksen, ja alle 1 000 mg:n annokset ovat olleet kuolemaan johtavia. Useiden aineiden (mukaan lukien alkoholin) käyttö on yleistä trisyklisen masennuslääkkeiden tahallisen yliannostuksen yhteydessä.

Koska yliannostuksen hoito on monimutkaista ja vaihtelevaa, lääkäreitä kehoitetaan ottamaan yhteyttä kansalliseen Myrkytystietokeskukseen saadakseen ajankohtaista tietoa hoidosta. Toksisuuden merkit ja oireet ilmenevät nopeasti trisyklisen masennuslääkkeen yliannostuksen jälkeen, minkä vuoksi sairaalahoito on aloitettava mahdollisimman pian.

Oireet

Oireet voivat ilmetä hitaasti ja huomaamattomasti tai äkillisesti ja odottamatta. Uneliaisuutta tai ilon tunnetta, kiihtyneisyyttä ja hallusinaatioita esiintyy ensimmäisten tuntien aikana. Antikolinergisia vaikutuksia ovat mydriaasi, takykardia, virtsaampi, limakalvojen kuivuminen ja suoliston peristaltikan väheneminen. Kouristukset, kuume, äkillinen keskushermostolama, tajunnan tason lasku, jonka seurauksena voi olla kooma, hengityksen lamaantuminen.

Sydämeen kohdistuvia oireita ovat rytmihäiriöt (ventrikulaariset takyarytmiat, torsades de pointes, ventrikulaarinen fibrillaatio). EKG:ssä näkyy usein pidentynyt PR-väli, leveä QRS-kompleksi, QT-ajan pidentyminen, T-aallon depressio tai inversio, ST-segmentin depressio ja erilaisia johtumishäiriöitä, jotka voivat johtaa sydämenpysähdykseen. Leveä QRS-kompleksi korreloi yleensä hyvin yliannostuksen jälkeisen toksisuuden vakavuuden kanssa. Sydämen vajaatoiminta, hypotensio ja kardiogeeninen šokki. Metabolinen asidoosi ja hypokalemia. Valveillaolon aikana: mahdollisesti sekavuutta, kiihtyneisyyttä, hallusinaatioita ja ataksiaa.

Brugadan oireyhtymää (paljastumista) 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 intuboinnilla. Hengityskonehoitoa suositellaan mahdollisen hengityspysähdyksen varalta.

Sydämen toiminnan jatkuvaa EKG-seuranta suositellaan 3–5 päivän ajan. Urea ja elektrolyytit on tutkittava, erityisesti matalien kaliumarvojen varalta. Virtsaneritystä pitää tarkkailla. Valtimoveren kaasuaroja on seurattava, erityisesti asidoosin varalta. Mahahuuhtelua tulee harkita vain, jos mahdollisesti tappavan annoksen ottamisesta on kulunut alle tunti. Anna 50 g aktiivihäiltä, jos sen antaminen on mahdollista tunnin kuluessa yliannostuksen ottamisesta.

Seuraavien hoito päätetään tapauskohtaisesti:

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

Levottomuutta ja kouristuksia voidaan hoitaa diatsepaamilla.

Psykiatrinen seuranta

Yliannostus lääkettä otetaan usein tahallisesti, mikä vuoksi potilaat voivat yrittää itsemurhaa toipumisvaiheessa toisella menetelmällä. Lähetä psykiatrille voi olla tarpeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Masennuslääkkeet – Epäselektiiviset monoamiinien takaisinoton estäjät (trisykliset masennuslääkkeet), ATC-koodi: N06AA10

Vaikutusmekanismi

Nortriptyliini on trisyklinen masennuslääke. Se on sekundäärinen amiini. Lisäksi nortriptyliini on amitriptyliinin aktiivisin metaboliitti. Nortriptyliini on tehokkaampi noradrenaliinin presynaptisen takaisinoton estäjä kuin serotoniinin, kun taas amitriptyliini estää noradrenaliinin ja serotoniinin takaisinottoa vastaavalla tavalla. Nortriptyliinillä on pienempi antikolinerginen vaikutus kuin amitriptyliinillä, mutta sillä on melko potentti antihistaminerginen vaikutus ja se tehostaa

katekoliamiinien vaikutusta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Nortriptyliini kohottaa patologisesti alentunutta mielialaa. 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.

Trisyklisistä masennuslääkkeistä nortriptyliinillä voi olla erityisen pieni ortostaattisen hypertension riski.

5.2 Farmakokineetiikka

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 hyötöosuus on 51 % ($F_{abs} = 0,51 \pm 0,05$, vaihteluväli 0,46–0,59).

Jakautuminen

Laskimonsisäisen annon jälkeen arvioitu todennäköinen jakautumistilavuus (V_d) β on $1\,633 \pm 268$ l, vaihteluväli 1 460–2 030 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 transmuoto on elimistössä hallitsevana. Myös N-demetyylinortriptyliiniä muodostuu jossain määrin. Metaboliittien profiili on samanlainen kuin nortriptyliinillä, 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 ($T_{1/2}$) on noin 26 tuntia ($25,5 \pm 7,9$ tuntia, vaihteluväli 16–38 tuntia). Keskimääräinen kokonaispuhdistuma (Cl) on $30,6 \pm 6,9$ l/h, vaihteluväli 18,6–39,6 l/h.

Nortriptyliini erittyy pääasiassa virtsaan. Munuaisten kautta muuttumattomana eliminoituva nortriptyliinillä ei ole merkitystä (noin 2 %).

Nortriptyliiniä erittyy pieniä määriä äidinmaitoon ihmisillä. Nortriptyliinin pitoisuuksien suhde äidinmaito / äidin plasma on 1:2. Lapsen saama arvioitu päivittäinen altistus on keskimäärin 2 % äidin painoon suhteutetusta nortriptyliiniannoksesta (mg/kg).

Nortriptyliinin vakaan tilan plasmapitoisuudet saavutetaan useimmilla potilailla viikon sisällä.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä potilailla on osoitettu olevan hidastuneesta metabolianopeudesta johtuvia pidempiä puoliintumisaikoja ja alentuneita oraalisen puhdistuman arvoja (Cl).

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnalla ei ole vaikutusta kinetiikkaan.

Polymorfia

Geneettinen polymorfia (CYP2D6) vaikuttaa lääkeaineen metaboliaan.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Trisykliset masennuslääkkeet, kuten nortriptyliini, voivat aiheuttaa eläimillä teratogeenisuutta, mukaan lukien kallon poikkeavuuksia ja enkefaloseelea.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

10 mg:

Tabletin ydin: esigelatinoitu tärkkelys (E1422), magnesiumstearaatti (E470b), laktoosimonohydraatti, kalsiumvetyfosfaatti (E341).

Päällyste: hypromelloosi (E464), makrogoli 8000, makrogoli 400 (E1521).

25 mg:

Tabletin ydin: esigelatinoitu tärkkelys (E1422), magnesiumstearaatti (E470b), laktoosimonohydraatti, kalsiumvetyfosfaatti (E341).

Päällyste: hypromelloosi (E464), makrogoli 8000 (E1521), makrogoli 400 (E1521); paraoranssi alumiinilakka (E110).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Korkeatiheyksisestä polyeteenistä valmistetut 50 tai 100 tabletin tablettipurkit ja PVC:stä/PVDC:stä/alumiinista valmistetut 50 tai 100 tabletin läpipainopakkaukset.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Holsten Pharma GmbH
Hahnstraße 31-35

60528 Frankfurt am Main
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Nortriptyline Holsten 10 mg kalvopäällysteiset tabletit: 43751

Nortriptyline Holsten 25 mg kalvopäällysteiset tabletit: 43752

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.09.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nortriptyline Holsten 10 mg filmdragerade tabletter
Nortriptyline Holsten 25 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Nortriptyline Holsten 10 mg: Varje tablett innehåller 10 mg nortriptylin, motsvarande 11,38 mg nortriptylinhydroklorid.

Nortriptyline Holsten 25 mg: Varje tablett innehåller 25 mg nortriptylin, motsvarande 28,46 mg nortriptylinhydroklorid.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

10 mg: Varje tablett innehåller 43,0 mg laktosmonohydrat.

25 mg: Varje tablett innehåller 107,4 mg laktosmonohydrat och 0,04 mg para-orange aluminiumlack (E110).

(Se avsnitt 4.4.)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Nortriptyline Holsten 10 mg: tabletter, runda och bikonvexa, vita till färgen, filmdragerade, med en diameter på cirka 5,5 mm och präglade med ”10” på ena sidan.

Nortriptyline Holsten 25 mg: tabletter, runda och bikonvexa till formen, orange till färgen, filmdragerade, med en skåra, med en diameter på ca 8 mm och präglade med ”25” på andra sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Nortriptyline Holsten är indicerat för användning hos vuxna för behandling av episoder av depression.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandlingen påbörjas med en låg dos som ökas gradvis. Den kliniska effekten och eventuella tecken på intolerans ska övervakas noggrant. Doser som överstiger 150 mg/dag är företrädesvis begränsade till sjukhuspatienter (upp till 200–250 mg). Den optimala terapeutiska plasmanivån av nortriptylin är 50–150 ng/ml.

Vuxna

Den inledande dosen är 50 mg en gång dagligen som ska administreras på morgonen eller 25 mg 2–3 gånger dagligen. Vid behov ökas dosen gradvis med 25 mg varannan dag, till en dos på 100–150 mg en gång dagligen eller 50 mg 2–3 gånger dagligen (200 mg dagligen hos sjukhuspatienter vid sällsynta fall). De ytterligare doserna ska administreras helst på morgonen.

Underhållsdosen är densamma som den optimala terapeutiska dosen.

Äldre

Patienter över 60 år: börja med 25 mg en gång dagligen eller 10 mg 2–3 gånger dagligen. Vid behov ökas dosen gradvis med 10–20 mg varannan dag till en daglig dos på 150 mg. De ytterligare doserna administreras helst på morgonen.

Underhållsdosen är densamma som den optimala terapeutiska dosen.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av Nortriptyline Holsten för barn yngre än 18 år har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Användning av Nortriptyline Holsten hos barn och ungdomar rekommenderas inte på grund av brist på säkerhets- och effektdata.

Nedsatt njurfunktion

Noggrann titrering ska utföras hos patienter med nedsatt njurfunktion. Standarddoser av nortriptylin kan administreras i de flesta fall.

Nedsatt leverfunktion

Noggrann dosering och plasmanivåanalyser rekommenderas om möjligt. De optimala nivåerna är mellan 50–150 ng/ml.

Behandlingstid

Den antidepressiva effekten uppträder normalt efter 2 till 4 veckor. Behandling med antidepressiva medel är symtomatisk och bör fortsättas under en betydande tid, vanligtvis fram till 6 månader efter återhämtning för att förhindra återfall. Behandlingen ska fortsätta i flera år hos patienter med återkommande depression (unipolär) för att förhindra nya episoder.

Utsättning

Om behandlingen måste avbrytas, ska utsättning ske successivt under några veckor.

Administreringssätt

Dosökningar bör företrädesvis genomföras på morgonen. Tabletterna 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 hjärtblock, arytmier eller koronarinsufficiens.

Liksom med andra tricykliska antidepressiva medel ska nortriptylin inte förskrivas till patienter som behandlas med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare), se avsnitt 4.5.

Samtidig användning av nortriptylin och en MAO-hämmare kan leda till serotonin syndrom (en kombination av symtom som kan inkludera: agitation, förvirring, tremor, myoklonus och hypertermi). Nortriptylinbehandling kan påbörjas 14 dagar efter utsättning av irreversibla icke-selektiva MAO-hämmare och minst 1 dag efter avslutad behandling med reversibel MAO-hämmare moklobemid. Behandling med MAO-hämmare kan påbörjas 14 dagar efter avslutad behandling med nortriptylin (se avsnitt 4.5).

4.4 Särskilda varningar och försiktighetsåtgärder vid användning

Självmod/självmodstankar eller försämring av tillståndet

Depression är förknippad med en ökad risk för självmodstankar, självskada och självmod (självmodrelaterade händelser). Denna risk kvarstår tills betydande remission inträffar. Eftersom förbättring kanske inte inträffar under de första veckorna eller längre, ska patienterna övervakas noggrant tills förbättring inträffar. Det är en generell klinisk erfarenhet att risken för självmod kan öka i de tidiga stadierna av återhämtning.

Patienter med en historia av självmordsrelaterade händelser eller patienter som uppvisar en signifikant grad av självmordstankar före behandlingsstart löper större risk för självmordstankar eller självmordsförsök, och dessa patienter ska övervakas noggrant under behandlingen. En metaanalys av placebokontrollerade kliniska studier av antidepressiva medel hos vuxna patienter med psykiatriska störningar visade en ökad risk för självmordsbeteende efter användning av antidepressiva medel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år.

Patienter, särskilt högriskpatienter, ska övervakas noggrant under behandling med dessa läkemedel, särskilt i början av behandlingen och efter dosjusteringar. Patienter (och vårdgivare) ska informeras om behovet av att övervaka klinisk försämring, självmordsbeteende eller självmordstankar och ovanliga beteendeförändringar och behovet av att omedelbart söka läkarvård om dessa symtom uppträder.

På grund av risken för självmord, särskilt i början av behandlingen, bör begränsade mängder delas ut till patienten.

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.

Pediatrisk population

Tricykliska antidepressiva medel (TCA) ska inte användas vid behandling av depression hos barn och ungdomar yngre än 18 år. Studier av depression i denna åldersgrupp visade ingen gynnsam effekt för TCA. Självmordsrelaterat beteende (självmordsförsök och självmordstankar) och fientlighet (särskilt aggression, oppositionellt beteende och ilska) observerades oftare hos barn och ungdomar som behandlades med antidepressiva medel jämfört med dem som behandlades med placebo. TCA är förknippade med en risk för oönskade kardiovaskulära effekter i alla åldersgrupper.

Andra särskilda varningar och försiktighetsåtgärder vid användning

Nortriptylin ska inte användas i kombination med en MAO-hämmare (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Högdosbehandling kan orsaka hjärtarytmier och svår hypotoni. Patienter som behandlas med höga doser ska övervakas med avseende på arytmier. Arytmier och svår hypotoni kan också förekomma hos patienter med redan existerande hjärtsjukdomar som behandlas med en 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-vågavvikelser i de högra prekordiala ledningarna), vilket kan leda till hjärtstillestånd och/eller plötslig död. Nortriptylin ska i allmänhet undvikas hos patienter med Brugadas syndrom eller de som misstänks ha Brugadas syndrom. Försiktighet ska iaktas hos patienter med riskfaktorer såsom hjärtstopp eller plötslig död i familjen (se avsnitt 4.8 och 4.9).

Nortriptylin ska användas med försiktighet till patienter med kramper, urinstörningar/retention, prostatahypertrofi, hypertyreoidism, paranoida symtom och en avancerad lever- eller kardiovaskulär sjukdom. Försiktighet rekommenderas vid dosering till patienter med lågt blodtryck.

På grund av risken för hjärtarytmier ska nortriptylin administreras med försiktighet till patienter med hypertyreoidism eller patienter som står på sköldkörtelmedicin.

Hos patienter med en sällsynt grund främre ögonkammare eller en trång främre kammarvinkel kan

utvidgning av pupillen orsaka en episod av akut glaukom. Det är nödvändigt att dosera med försiktighet och ha regelbunden, strikt övervakning för akut trångvinkelglaukom och förhöjt intraokulärt tryck.

Förvärring av psykotiska symtom är möjligt när antidepressiva medel används hos patienter med schizofreni eller andra psykotiska störningar. Paranoida tankar kan intensifieras. Nortriptylin ska inte användas i kombination med antipsykotika.

När den depressiva fasen av en bipolär psykos behandlas, kan den utlösa den maniska fasen. Nortriptylin ska avbrytas om patienten går in i den maniska fasen.

Om ont i halsen, feber och symtom på influensa uppträder under de första tio veckorna av behandlingen, rekommenderas starkt att blodstatus med antal blodkroppar tas på grund av eventuell agranulocytos.

Även om antidepressiva medel inte är beroendeframkallande, kan abrupt upphörande av behandlingen efter långvarig administrering orsaka abstinenssymtom som illamående, huvudvärk, sömnlöshet, irritabilitet och sjukdom.

Äldre patienter är ofta känsligare för antidepressiva medel: ortostatisk hypotension och antikolinerga biverkningar är särskilt vanliga. Nortriptylin orsakar emellertid mindre lätt ortostatisk hypotension än andra tricykliska antidepressiva medel.

Anestesi kan öka risken för arytmier och hypotoni under behandling med tri-/tetracykliska antidepressiva medel. Om möjligt, ska behandlingen med nortriptylin avbrytas några dagar före operationen. Om akut operation är oundviklig, ska anestesiläkaren informeras om att patienten fortfarande får behandling.

Som har beskrivits för andra psykotropa läkemedel, kan nortriptylin påverka effekterna av insulin och glukos. Detta kan kräva justering av den antidiabetiska behandlingen hos diabetespatienter. Dessutom kan den depressiva störningen i sig också ändra patientens glukosbalans.

Hyperpyrexia har rapporterats under behandling med tricykliska antidepressiva medel i kombination med antikolinergika eller neuroleptika, särskilt vid varmt väder.

Hjälpämnen

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

25 mg tabletter innehåller para-orange (E110). Kan ge allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Kontraindicerade kombinationer

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

Kombinationer som inte rekommenderas

Sympatomimetika: Nortriptylin kan förstärka de kardiovaskulära effekterna av adrenalin, efedrin, isoprenalin, noradrenalin, fenylefrin och fenylpropanolamin (såsom till exempel i lokala och allmänna anestetika och nasala avsvällande medel).

Adrenerga neuronblockerare: Tricykliska antidepressiva medel kan hämma de blodtryckssänkande effekterna av guanetidin, betanidin, reserpin, klonidin och metyldopa. Det rekommenderas att all blodtryckssänkande behandling omprövas under behandling med tricykliska antidepressiva medel.

Antikolinergika: Tricykliska antidepressiva medel kan förstärka effekterna av dessa läkemedel på ögat, centrala nervsystemet, tarmarna och urinblåsan. Samtidig användning av dessa läkemedel ska undvikas på grund av en förhöjd risk för paralytisk ileus, hyperpyrexia etc.

Läkemedel som förlänger QT-intervallet, inklusive antiarytmika såsom kinidin, antihistaminerna astemizol och terfenadin, vissa antipsykotika (främst pimozyd och sertindol), cisaprid, halofantrin och sotalol kan öka risken för ventrikulära arytmier i kombination med tricykliska antidepressiva medel. Tricykliska antidepressiva medel har egenskaperna hos klass I-antiarytmika. Försiktighet ska iakttas i kombination med antiarytmika i denna klass, beta-receptorblockerande sympatolytika eller kalciumantagonister (kalciumkanalblockerare, särskilt verapamil) på grund av en förstärkande effekt på AV-ledningstiden och en negativ inotrop effekt. Vid användning i kombination med både klass I-antiarytmika och samtidigt icke-kaliumsparande diuretika ska vårdgivare vara uppmärksamma på en hämmande effekt på QT-intervallet. Kaliumkoncentrationen i serum bör hållas inom normala parametrar.

Antimykotika, såsom flukonazol och terbinafin, ökar serumkoncentrationen av tricykliska antidepressiva medel och därmed toxiciteten. Synkope och torsades de pointes har rapporterats.

Kombinationer som kräver försiktighetsåtgärder vid användning

Depressiva medel som påverkar centrala nervsystemet: Nortriptylin kan förstärka den lugnande effekten av alkohol, barbiturater och andra depressiva medel i centrala nervsystemet. Nortriptylin förstärker den lugnande effekten av antipsykotika, hypnotika, lugnande medel, ångstdämpande medel och antihistaminer. Användning av alkohol ska undvikas. Doseringen av de angivna läkemedlen ska sänkas i dessa fall.

Vid användning i kombination med sköldkörtelhormonmimetika kan antidepressiva medel leda till symptom på hypertyreoidism. Sköldkörtelhormonmimetika kan också förstärka den antidepressiva effekten.

Tarmmetabolismen av levodopa accelereras, möjligen på grund av minskad peristaltik.

Delirium har rapporterats när nortriptylin administreras samtidigt med disulfiram.

Samtidig administrering av nortriptylin och elektrokonvulsiv behandling kan öka risken för behandlingen. En sådan behandling bör begränsas till patienter som verkligen behöver det.

Tricykliska antidepressiva medel kan öka risken för anfall hos patienter som använder tramadol.

Serotoninsyndrom (ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.4)) har rapporterats med nortriptylin, när det administreras samtidigt med andra serotonerga läkemedel, såsom buprenorfin.

Farmakokinetiska interaktioner

Effekt av andra läkemedel på farmakokinetiken för tricykliska antidepressiva medel

Tricykliska antidepressiva medel, inklusive nortriptylin, metaboliseras av cytokrom P450-enzymet CYP2D6 i levern. CYP2D6 är polymorf inom populationen. CYP2D6-isoenzymet kan hämmas av olika psykotropa eller andra läkemedel, såsom neuroleptika, serotoninåterupptagshämmare utom citalopram (som är en mycket svag hämmare), betablockerare och nyare antiarytmika. Dessa läkemedel kan orsaka en betydande minskning av metabolismen av tricykliska antidepressiva medel, vilket kan leda till en signifikant ökning av plasmanivån.

På grund av deras levereffekt orsakar orala preventivmedel, fenytoin, karbamazepin och barbiturater

att antidepressiv metabolism accelererar. Detta kan orsaka minskade plasmanivåer och i sin tur en minskad antidepressiv effekt.

Cimetidin, metylfenidat och kalciumkanalblockerare ökar plasmanivåerna av tricykliska antidepressiva medel och deras potentiella toxicitet.

Tricykliska antidepressiva medel och neuroleptika hämmar ömsesidigt varandras ämnesomsättning, vilket kan leda till en lägre anfallströskel och kramper. Det kan vara nödvändigt att justera dosen av dessa läkemedel.

Antimykotika, såsom flukonazol och terbinafin, har beskrivits öka plasmanivåerna av amitriptylin och nortriptylin.

Valproinsyra kan orsaka en ökning av plasmanivåerna av nortriptylin. Klinisk övervakning rekommenderas därför.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Nortriptylin ska inte användas under graviditet såvida inte den förväntade nyttan för patienten uppväger den teoretiska risken för fostret.

Användning av högdos-TCA-behandling under tredje trimestern kan påverka den nyfödda, inklusive beteendevikelser.

Letargi har rapporterats hos nyfödda efter användning av amitriptylin och urinretention efter användning av nortriptylin (nortriptylin är en amitriptylinmetabolit) hos gravida kvinnor fram till slutet av graviditeten.

Djurstudier har visat skadliga effekter vid höga doser (se avsnitt 5.3).

Amning

Små mängder tricykliska antidepressiva medel utsöndras i bröstmjolk. Den relativa pediatrika dosen är låg, och serumkoncentrationerna hos spädbarn är låga eller ej detekterbara. Spädbarn får cirka 2 % av den viktjusterade dagliga moderdosen (i mg/kg).

Biverkningar på spädbarnet har hittills aldrig rapporterats. Amning kan fortsätta under nortriptylinbehandling, om den förväntade nyttan för modern överväger de potentiella riskerna för barnet. Observation av barnet rekommenderas, särskilt under de första 4 veckorna efter födseln.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data om effekten av nortriptylin på fertiliteten hos djur och människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Nortriptylin är inte ett särskilt lugnande läkemedel.

Patienter som behandlas med psykotropa läkemedel kan förvänta sig att deras vaksamhet och uppmärksamhet försämras och ska varnas för den potentiella risken för att deras förmåga att framföra fordon och använda maskiner påverkas.

4.8 Biverkningar

Nortriptylin kan orsaka liknande biverkningar som andra tricykliska antidepressiva medel. Några av de biverkningar som anges nedan (såsom huvudvärk, tremor, uppmärksamhetsstörningar, muntorrhet, förstoppning och minskad libido) kan också vara symtom på depression och förbättras ofta när patientens depressionstillstånd förbättras.

Biverkningarna av nortriptylin och/eller andra tricykliska antidepressiva läkemedel som listas nedan

klassificeras efter organsystemklass och frekvens. De biverkningar som anges i detta avsnitt delas in i följande frekvensområden: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Benmärgsdepression, agranulocytos, leukopeni, eosinofili, trombocytopeni
Endokrina systemet	Ingen känd frekvens	Olämplig utsöndring av antidiuretiskt hormon
Metabolism och nutrition	Sällsynta	Minskad aptit
	Ingen känd frekvens	Hyponatremi
Psykiatriska tillstånd	Vanliga	Förvirrande tillstånd, minskad libido
	Mindre vanliga	Hypomani, mani, ångest, sömnlöshet, mardrömmar
	Sällsynta	Delirium (hos äldre patienter), hallucinationer
	Ingen känd frekvens	Själv mordstankar och självmordsbeteende ¹ , agitation, rastlöshet, aggressiv reaktion, vanföreställningar, kvinnlig orgasmstörning, ökad libido, desorientering
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Tremor, yrsel, huvudvärk
	Vanliga	Uppmärksamhetsstörningar, dysgeusi, parestesi, ataxi
	Mindre vanliga	Kramper
	Ingen känd frekvens	Serotonergt syndrom ²
Ögon	Mycket vanliga	Ackommodationsstörning
	Vanliga	Dilaterad pupill
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Tinnitus
Hjärtat	Mycket vanliga	Hjärtklappning, takykardi
	Vanliga	Atrioventrikulärt block, skänkelblock
	Sällsynta	Arytmi
	Ingen känd frekvens	Brugadas syndrom (manifestering)
Blodkärl	Mycket vanliga	Ortostatisk hypotoni
	Mindre vanliga	Hypertoni
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Muntorrhet, förstoppning, illamående
	Mindre vanliga	Diarré, kräkningar, tungödem
	Sällsynta	Svullnad i spottkörtlarna, paralytisk ileus
Lever och gallvägar	Sällsynta	Ikterus
	Ingen känd frekvens	Kolestas
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hyperhidrosis
	Mindre vanliga	Utslag, urtikaria, ansiktsödem
	Sällsynta	Alopeci, ljuskänslighetsreaktion
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Erektill dysfunktion
	Sällsynta	Gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet
	Sällsynta	Pyrexia
Undersökningar och provtagningar	Vanliga	Viktökning, onormalt elektrokardiogram, QT-förlängning på elektrokardiogram, brett QRS-komplex på elektrokardiogram
	Mindre vanliga	Ökat intraokulärt tryck
	Sällsynta	Viktminskning, onormalt leverfunktionstest, förhöjt alkaliskt fosfat i blodet, förhöjda transaminaser

¹ Fall av självmordstankar och självmordsbeteende har rapporterats under behandling med nortriptylin eller omedelbart efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

² Denna biverkning har rapporterats för serotonerga läkemedel, såsom den terapeutiska klassen tricykliska antidepressiva (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Klasseffekter

Epidemiologiska studier, främst på patienter över 50 år, visar en högre risk för frakturer hos patienter som får SSRI och TCA. Mekanismen som orsakar denna högre risk 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 via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns betydande interindividuella skillnader i respons på överdosering. Barn är särskilt mottagliga för kardiotoxicitet och anfall. Läkare rekommenderas starkt att kontakta Giftinformationscentralen för specifika instruktioner om pediatrik behandling.

Administreringar som överstiger 500 mg har orsakat måttlig till svår förgiftning hos vuxna och administreringar på mindre än 1 000 mg har haft dödliga konsekvenser. Intag av flera ämnen (inklusive alkohol) är vanligt vid avsiktlig överdosering av tricykliska antidepressiva medel. Eftersom behandlingen av överdosering är komplex och varierande, rekommenderas läkare att kontakta den nationella Giftinformationscentralen för aktuell information om behandlingen. Tecken och symtom på toxicitet uppträder snabbt efter överdosering av ett tricykliskt antidepressivt medel, och sjukhusvård ska därför inledas så snart som möjligt.

Symtom

Symtomen kan vara långsamma och lömska eller plötsliga. Dåsighet eller upprymdhet, agitation och hallucinationer uppträder under de första timmarna. Antikolinerga symtom: dilaterad pupill, takykardi, urinretention, torra slemhinnor, minskad tarmperistaltik. Kramper, feber, plötslig depression i centrala nervsystemet, minskat medvetande, vilket kan leda till koma, andningsdepression.

Hjärtsymtom: arytmier (ventrikulära takyarytmier, torsades de pointes, ventrikelflimmer). EKG visar ofta ett förlängt PR-intervall, brett QRS-komplex, QT-förlängning, T-vågsdepression eller -inversion, ST-segmentdepression och olika former av hjärtblock, vilket kan leda till hjärtstillestånd. Brett QRS-komplex korrelerar vanligtvis väl med svårighetsgraden av toxiciteten efter överdosering. Hjärtsvikt, hypotoni, kardiogen chock. Metabolisk acidosis, hypokalemi. Under vakenhet, eventuellt förvirring, agitation, hallucinationer och ataxi.

Brugadas syndrom (uppdagande) och Brugadas EKG-mönster (BEP) har rapporterats vid övervakning efter marknadsintroduktion i samband med överdosering av nortriptylin.

Behandling

Patienter ska läggas in på sjukhus (intensivvårdsavdelning) och övervakas noggrant även i situationer som verkar icke-komplexa. Behandlingen är symptomatisk och stödjande.

Luftvägar, andning och cirkulation ska bedömas och behandlas på lämpligt sätt. Luftvägarna hålls öppna genom intubation vid behov. Ventilation rekommenderas för att förhindra eventuell andningsstopp.

Pågående EKG-övervakning av hjärtfunktionen rekommenderas i 3–5 dagar. Urea och elektrolyter ska

övervakas, särskilt för lågt kalium. Urinproduktionen ska övervakas. Arteriella blodgaser ska övervakas, särskilt för acidosis. Överväg magsköljning endast om detta kan utföras inom en timme efter en eventuellt dödlig överdos. Administrera 50 g aktivt kol, om administrering är möjlig inom en timme efter överdosen.

Behandling av följande kan individualiseras:

- breda QRS-intervall, hjärtsvikt och ventrikulära arytmier
- cirkulationsfel
- hypotoni
- hypertermi
- kramper
- metabolisk acidosis.

Rastlöshet och kramper kan behandlas med diazepam.

Psykiatrisk uppföljning

Eftersom överdosering ofta är avsiktlig, kan patienter försöka självmord i återhämtningsfasen med hjälp av en annan metod. Hänvisning till en psykiater kan vara önskvärt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antidepressiva medel – icke-selektiva monoaminåterupptagshämmare (tricykliska antidepressiva), ATC-kod: N06AA10

Verkningsmekanism

Nortriptylin är ett tricykliskt antidepressivt medel. Nortriptylin, en sekundär amin, är också den mest aktiva metaboliten av amitriptylin. Nortriptylin är en starkare hämmare av presynaptiskt noradrenalinåterupptag än serotoninåterupptag, medan amitriptylin hämmar noradrenalin och serotoninåterupptag till liknande effekter. Nortriptylin är mindre antikolinerg än amitriptylin men har en ganska stark antihistaminerg effekt och förbättrar effekterna av katekolaminer.

Klinisk effekt och säkerhet

Nortriptylin höjer patologiskt reducerat humör. På grund av dess centrala stimulerande egenskaper är nortriptylin av särskilt värde för depressioner där hämning, apati och brist på initiativ är kännetecknen för sjukdomen. Den antidepressiva effekten uppträder vanligen efter 2–4 veckor, medan minskad hämning kan manifesteras sig betydligt tidigare.

Bland de tricykliska antidepressiva medlen kan nortriptylin ha en särskilt låg risk att inducera ortostatisk hypertoni.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Oral administrering resulterar i maximala plasmanivåer efter cirka 5 timmar ($T_{max} = 5,5 \pm 1,9$ timmar; intervall 4,0–8,8 timmar). Genomsnittlig oral biotillgänglighet är 51 % ($F_{abs} = 0,51 \pm 0,05$; intervall 0,46–0,59).

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen (V_d), uppskattad efter intravenös administrering är 1633 ± 268 l; intervall 1 460–2 030 (21 ± 4 l/kg). Plasmaproteinbindningen är cirka 93 %. Nortriptylin passerar placentabarriären.

Metabolism

Nortriptylinmetabolism sker genom demetylering och hydroxylering följt av konjugering med glukuronsyra. Metabolismen påverkas av genetisk polymorfism (CYP2D6).

Den huvudsakliga aktiva metaboliten är 10-hydroxi-nortriptylin, som finns i cis- och transformer, med

transformen dominerande i organismen. N-demetylnortriptylin bildas också i viss grad. Metaboliterna har samma profil som nortriptylin men är något svagare. Trans-10-hydroxi-nortriptylin är mer potent än cis-formen. Den totala mängden 10-hydroxi-nortriptylin dominerar i plasma, men de flesta metaboliterna är konjugerade.

Eliminering

Eliminationshalveringstiden ($T_{1/2\beta}$) för nortriptylin efter oral administrering är cirka 26 timmar ($25,5 \pm 7,9$ timmar; intervall 16–38 timmar). Genomsnittlig systemisk clearance (CL) är $30,6 \pm 6,9$ l/timme; intervall 18,6–39,6 l/timme.

Utsöndring sker huvudsakligen via urinen. Renal eliminering av oförändrat nortriptylin är obetydlig (cirka 2 %).

Små mängder nortriptylin utsöndras i bröstmjolk. Förhållandet mjölkkoncentration/plasmakoncentration hos kvinnor är 1:2. Den uppskattade genomsnittliga dagliga exponeringen för barnet motsvarar 2 % av moderns viktjusterade dagliga dos (i mg/kg). Hos de flesta patienter uppnås steady-state plasmanivåer av nortriptylin inom en vecka.

Äldre

Längre halveringstider och nivåer av minskad oral clearance (CL_o) har visats hos äldre patienter på grund av minskad ämnesomsättning.

Nedsatt leverfunktion

Lever sjukdomar av en viss svårighetsgrad kan minska leverextraktionen, vilket resulterar i högre plasmanivåer.

Nedsatt njurfunktion

Njursvikt påverkar inte kinetiken.

Polymorfism

Metabolismen påverkas av genetisk polymorfism (CYP2D6).

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)
Den terapeutiska plasmakoncentrationen för endogen depression är 50–140 ng/ml (~190–530 nmol/l). Nivåer som överstiger 170–200 ng/ml är förknippade med en ökad risk för hjärtledningsstörningar, såsom brett QRS-komplex eller AV-block.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Tricykliska antidepressiva medel, såsom nortriptylin, kan orsaka teratogenicitet hos djur, inklusive avvikelser i skallen och encefalocele.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

10 mg:

Tabletkärna: pregelatiniserad stärkelse (E1422), magnesiumstearat (E470b), laktosmonohydrat, kalciumvätefosfat (E341)
Dragering: hypromellos (E464), makrogol 8000, makrogol 400 (E1521).

25 mg:

Tabletkärna: pregelatiniserad stärkelse (E1422), magnesiumstearat (E470b), laktosmonohydrat, kalciumvätefosfat (E341)
Dragering: hypromellos (E464), makrogol 8000 (E1521), makrogol 400 (E1521); para-orange aluminiumlack (E110).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burkar av högdensitetspolyeten innehållande 50 och 100 tabletter och PVC/PVDC/aluminiumblister innehållande 50 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Holsten Pharma GmbH
Hahnstraße 31-35
60528 Frankfurt am Main
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Nortriptyline Holsten 10 mg filmdragerade tabletter: 43751

Nortriptyline Holsten 25 mg filmdragerade tabletter: 43752

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.09.2024