

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Noritren 10, 25 ja 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttava aine

Nortriptyliinihydrokloridi

Vaikuttavan aineen määrä

1 tabletti sisältää 10 mg, 25 mg tai 50 mg nortriptyliiniä (hydrokloridina)

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

Uni- ja bipolaarisen depression hoito. Voidaan kokeilla myös reaktiivisen, neuroottisen ja symptomaattisen depression hoidossa.

4.2 Annostus ja antotapa

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.

Lapset ja nuoret (alle 18-vuotiaat)

Noritrenia ei suositella käytettäväksi lapsilla ja nuorilla, koska tietoa sen turvallisuudesta ja tehokkuudesta 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

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

MAO:n (monoamiinioksidaasin) estäjien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. 4.5).

Nortriptyliiniin ja MAO:n estäjien samanaikainen käyttö saattaa johtaa serotoniinioireyhtymään (jonka oireina voi olla agitaatio, sekavuus, vapina, myoklonia ja hypertermia).

Nortriptyliiniä 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.

Nortriptyliinitabletteja ei tule käyttää, jos potilas on yliherkkä jollekin niiden sisältämistä aineista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Nortriptyliiniä ei saa antaa samaan aikaan MAO:n estäjien kanssa (ks. 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.

Nortriptyliiniä on käytettävä varoen, jos potilaalla on kouristuksia aiheuttava sairaus, virtsaumpi, eturauhasen liikakasvu, kilpirauhasen liikatoimintaa, paranooidisia 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.

Nortriptyliiniä on annettava varoen kilpirauhasen liikatoimintaa sairastaville ja kilpirauhaslääkitystä käyttäville, 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 kammionkulma, 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, 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.

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

Käyttö lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla

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 vihamielisyyttä (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. Tätä lääkettä ei saa antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö.

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. 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 syytä aina tarkistaa trisyklisiä masennuslääkkeitä käytettäessä.

Antikolinergiset lääkkeaineet (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 trisyklisen masennuslääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä ventrikulaaristen rytmihäiriöiden esiintymistodennäköisyyttä.

QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä ovat mm.

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

Sienilääkkeet kuten flukonatsoli ja terbinafiini lisäävät trisyklisen masennuslääkkeiden pitoisuutta plasmassa ja siten niiden toksisia vaikutuksia. Seurauksena on raportoitu synkopee ja kääntyvien kärkein takykardiaa.

Yhdistelmät, joiden käytössä on noudatettava varovaisuutta

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

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus trisyklisen masennuslääkkeiden farmakokinetiikkaan

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

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

Simetidiini, metyylifenidaatti ja kalsiumestäjät lisäävät trisyklisen masennuslääkkeiden pitoisuutta plasmassa ja siten niiden toksisia vaikutuksia.

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

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

4.6 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.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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/suosittelutu termi

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 suosittelema termi |
|---------------------------------------|--|---|
| Veri- ja imukudoshäiriöt | Harvinaiset (> 1/10 000, < 1/1 000) | Luuydinlama, agranulosytoosi, leukopenia, eosinofilia, trombosytopenia. |
| Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt | Harvinaiset (> 1/10 000, < 1/1 000) | Ruokahaluttomuus. |
| Psyykkiset häiriöt | Yleiset (>1/100, <1/10) | Sekavuus, keskittymisvaikeudet, libidon väheneminen. |
| | Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä) | Itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen ¹ . |

| | | |
|------------------------------------|---|--|
| | arviointiin) | |
| | Melko harvinaiset ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$) | Hypomania, mania, ahdistuneisuus, unettomuus, painajaisuudet. |
| | Harvinaiset ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) | Delirium (iäkkäillä potilailla), hallusinaatiot (skitsofreniaa sairastavilla). |
| Hermoston häiriöt | Hyvin yleiset ($>1/10$) | Vapina, heitehuimaus, päänsärky. |
| | Yleiset ($>1/100$, $<1/10$) | Huomiokyvyn häiriö, makuhäiriö, parestesia, ataksia. |
| | Melko harvinaiset ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$) | Kouristukset. |
| Silmähäiriöt | Hyvin yleiset ($>1/10$) | Akkommodaatiohäiriö. |
| | Yleiset ($>1/100$, $<1/10$) | Mydriaasi. |
| | Melko harvinaiset ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$) | Kohonnut silmänsisäinen paine. |
| Kuulo- ja tasapainoelinhäiriöt | Melko harvinaiset ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$) | Tinnitus. |
| Sydänhäiriöt | Hyvin yleiset ($>1/10$) | Palpitaatio, takykardia. |
| | Yleiset ($>1/100$, $<1/10$) | QRS-kompleksin leveneminen (haarakatkos), AV-katkos. |
| | Harvinaiset ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) | Rytmihäiriöt. |
| Verisuonistohäiriöt | Yleiset ($>1/100$, $<1/10$) | Ortostaattinen hypotonia. |
| | Melko harvinaiset ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$) | Hypertonia. |
| Ruoansulatuskanavan häiriöt | Hyvin yleiset ($>1/10$) | Suun kuivuminen, ummetus, pahoinvointi. |
| | Melko harvinaiset ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$) | Ripuli, oksentelu, kielen turvotus. |
| | Harvinaiset ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) | Sylkirauhasten suurentuminen, paralyttinen ileus. |
| Maksa- ja sappihäiriöt | Harvinaiset ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) | Ikterus, transaminaasien ja alkalisen fosfataasin suurentuneet arvot. |
| Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt | Hyvin yleiset ($>1/10$) | Liikahikoilu. |
| | Melko harvinaiset ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$) | Ihottuma, urtikaria, kasvojen turvotus. |
| | Harvinaiset ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) | Alopesia, valoherkkyys. |
| Munuais- ja virtsatiehäiriöt | Melko harvinaiset ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$) | Virtsaumpi. |
| Sukupuolinten ja rintojen häiriöt | Yleiset ($>1/100$, $<1/10$) | Impotenssi. |
| | Harvinaiset ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) | Gynekomastia. |
| Yleisluontoiset häiriöt | Yleiset ($>1/100$, $<1/10$) | Väsytys. |
| | Harvinaiset ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) | Kuume. |
| Tutkimukset | Yleiset ($>1/100$, $<1/10$) | Painon nousu, epänormaali EKG, QT-ajan pidentyminen, QRS-kompleksin leveneminen (haarakatkos). |
| | Harvinaiset ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) | Painon lasku, maksan toimintakokeiden epänormaalit |

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

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

4.9 Yliannostus

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.

Hoito: Sairaalahoido (teho-osasto). Hoito on oireiden mukaista ja supportiivista. Lääkkeen yliannostuksen jälkeen tulisi tehdä maha-aspiraatio ja -huuhtelu ja antaa aktiivihäiriötä jopa myöhäisessä vaiheessa. Hengitystä ja kardiovaskulaarista toimintaa tukevat toimenpiteet tulisi aloittaa. Jatkuva sydämen toiminnan seuraaminen (EKG-seuranta) 3–5 päivän ajan. Kouristuksia voidaan hoitaa diatsepaamilla.

Yliannostuksen aiheuttamat reaktiot vaihtelevat huomattavan yksilöllisesti.

Yli 500 mg:n nortriptyliiniannokset ovat aiheuttaneet aikuisille keskivaikean tai vaikean myrkytyksen ja alle 1000 mg:n annokset ovat olleet kuolemaan johtavia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä:

Trisykliset depressiolääkkeet, ATC-koodi: N06AA10

Vaikutustapa

Nortriptyliini on trisyklinen depressiolääke. Se on sekundäärinen amiini. Lisäksi nortriptyliini on amitriptyliinin aktiivinen päämetaboliitti. Nortriptyliini on tehokkaampi noradrenaliinin soluuton 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

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 Farmakokoneitiikka

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 ($(V_d)_\beta$) 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 nortriptyliinillä, mutta se on jonkin verran heikompi. Trans-10-hydroksinortriptyliini on potentimpi kuin cis-muoto. Plasmassa 10-hydroksinortriptyliini on kokonaisuudessaan hallitsevana, mutta suurin osa metaboliiteista on konjugoituja.

Eliminaatio

Nortriptyliinin peroraalisen annoksen eliminaation puoliintumisaika ($T_{1/2\beta}$) 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 eliminoituvalla nortriptyliinillä 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.

Vanhukset

Vanhuksilla on osoitettu olevan hidastuneesta metabolianopeudesta johtuvia pidempiä puoliintumisaikoja ja alentuneita oraalisen 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

Endogeenisessä depressiossa terapeuttinen 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

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

Päällyste: hypromelloosi 5, makrogoli 6000.

Väriaine: titaanidioksidi (E 171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunnettuja yhteensopimattomuuksia.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

100 kpl HDPE-purkissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Erityisiä käsittelyohjeita ei ole.

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

25.3.2014