

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Noritren 25 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Noritren 25 mg: katra tablete satur 25 mg nortriptilīna (28,45 mg nortriptilīna hidrohlorīda veidā).

INN: Nortriptylinum

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

25 mg: apaļas, viegli abpusēji izliektas, baltas apvalkotās tabletes ar plakanu virsmu, kam uz vienas puses ir uzraksts "NO".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Depresija.

4.2 Devas un lietošanas veids

Lietošana jāsāk ar mazu devu un tā pakāpeniski jāpalielina, uzmanīgi novērojot klīnisko atbildes reakciju un jebkādas nepanesības pazīmes. Būtu jāierobežo devas, kas pārsniedz 150 mg dienā (līdz 200 – 250 mg), tās lietojot tikai hospitalizētiem pacientiem.

Pieaugušajiem

Sākumā lieto 50 mg reizi dienā no rīta vai 25 mg 2 – 3 reizes dienā, devu pakāpeniski palielinot par 25 mg ik pārdienas līdz 100 – 150 mg reizi dienā vai 50 mg 2 – 3 reizes dienā (retos gadījumos 200 mg dienā hospitalizētiem pacientiem). Papildus devas galvenokārt lieto no rīta.

Balsta deva ir tāda pati kā optimālā terapeitiskā deva.

Gados veciem pacientiem

Pacienti pēc 60 g.v.: sākumā lieto 25 mg reizi dienā, ko pakāpeniski palielina, ja nepieciešams, līdz 150 mg ik pārdienas. Papildus devas galvenokārt lieto no rīta.

Balsta deva ir tāda pati kā optimālā terapeitiskā deva.

Bērniem un pusaudžiem (< 18 gadi)

Noritren nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem drošības un efektivitātes datu trūkuma dēļ.

Pavājināta nieru darbība

Pacientiem ar nieru mazspēju var lietot parastās nortriptilīna devas.

Pavājināta aknu darbība

Ieteicama uzmanīga devas pielāgošana un, ja iespējams, vēlams noteikt zāļu koncentrāciju serumā.

Terapijas ilgums

Antidepresantu darbības efekts parasti rodas pēc 2 – 4 nedēļām. Terapija ar antidepresantiem ir simptomātiska un tādēļ jāturpina pietiekami ilgu laika periodu, kas parasti ir 6 mēnešus pēc uzlabošanās, lai novērstu recidīvu. Pacientiem ar recidivējošu depresiju (unipolāru) balstterapiju var būt nepieciešams turpināt vairākus gadus, lai novērstu jaunas slimības epizodes.

Terapijas pārtraukšana

Lai pārtrauktu terapiju, zāļu lietošana jāmazina pakāpeniski vairāku nedēļu laikā.

Lietošanas veids

Devas palielināšanu parasti veic no rīta.

Tabletes jānorij, uzdzerot ūdeni.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret nortriptilīnu vai jebkuru no palīgvielām.

Nesen pārciests miokarda infarkts. Jebkuras pakāpes sirds blokāde vai sirdsdarbības ritma traucējumi un koronāro artēriju mazspēja.

Noritren ir kontrindicēts pacientiem mānijas fāzē.

Kontrindicēta vienlaikus terapija ar MAO (monoamīnoksidāze) inhibitoriem (skatīt apakšpunktu 4.5).

Vienlaikus nortriptilīna un MAO inhibitoru lietošana var izraisīt serotonīna sindromu (simptomu kombināciju, kas var ietvert uzbudinājumu, apjukumu, trīci, mioklonusu, hipertermiju).

Tāpat kā citu triciklisku antidepresantu lietošanas gadījumā, nortriptilīnu nedrīkst lietot pacientiem, kas saņem MAO inhibitorus. Terapiju ar nortriptilīnu drīkst sākt 14 dienas pēc neatgriezenisku neselektīvu MAO inhibitoru lietošanas pārtraukšanas un mazākais vienu dienu pēc atgriezeniska MAO inhibitora moklobemīda lietošanas. Terapiju ar MAO inhibitoriem var sākt 14 dienas pēc nortriptilīna terapijas pārtraukšanas.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nortriptilīnu nedrīkst lietot kopā ar MAOI (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.5).

Lietojot lielas devas, iespējama sirds aritmiju rašanās. Tās var rasties arī pacientiem ar iepriekš noteiktu sirds slimību, lietojot parastas devas.

Nortriptilīns jālieto piesardzīgi pacientiem ar krampjiem, urīna aizturi, prostatas hipertrofiju, hipertireozi, paranoīdu simptomātiku un progresējošu aknu vai sirds un asinsvadu slimību.

Liela piesardzība nepieciešama, ja nortriptilīnu lieto pacientiem ar hipertireozi vai tiem, kas lieto vairogdziedzera līdzekļus, jo var rasties sirds aritmijas.

Gados veci pacienti ir īpaši jutīgi pret ortostatisku hipotensiju. Tomēr nortriptilīns mazāk nekā citi tricikliskie antidepresanti izraisa ortostatisku hipotensiju.

Maniakāli depresīva sindroma gadījumā var iestāties mānijas fāze; ja pacientam sākas mānijas fāze, nortriptilīna lietošana jāpārtrauc.

Ja nortriptilīnu lieto depresijas sindromam šizofrēnijas gadījumā, var paasināties psihotiskie simptomi. Nortriptilīnu jālieto kopā ar neiroleptisku līdzekli.

Pacientiem, kam ir reta patoloģija – sekla priekšējā kamera un šaurs kameras kakts, zīlītes dilatācijas dēļ var rasties akūta glaukomas lēkme.

Tri/tetraciklisku antidepresantu terapijas laikā lietoti anestēzijas līdzekļi var palielināt aritmiju un hipotensijas risku. Ja iespējams, pārtrauciet nortriptilīna lietošanu vairākas dienas pirms operācijas; ja nepieciešama neatliekama operācija, jābrīdina anesteziologs, ka pacients tiek ārstēts ar nortriptilīnu.

Tāpat kā tas ziņots citu psihotropisku zāļu lietošanas gadījumā, nortriptilīns var mainīt organisma reakciju pret insulīnu un glikozi, sakarā ar ko nepieciešama pret diabēta terapijas pielāgošana cukura diabēta slimniekiem; bez tam depresija arī var ietekmēt glikozes līmeņa līdzsvaru pacientam.

Ziņots, ka tricikliskie antidepresanti izraisa hiperpireksiju, ja tos lieto kopā ar antiholīnērgiskiem un neiroleptiskiem līdzekļiem, īpaši karstā laikā.

Pēc ilgstošas lietošanas pēkšņa terapijas pārtraukšana var izraisīt atcelšanas simptomus, piemēram, galvassāpes, nespēku, bezmiegu un aizkaitināmību. Šie simptomi neliecina par pierašanu.

Pašnāvība/pašnāvības domas vai slimības gaitas klīniska pasliktināšanās

Depresija ir saistīta ar paaugstinātu pašnāvības domu, paškaitējuma un pašnāvības (pašnāvniecisku notikumu) risku. Šis risks pastāv, iekams nav sasniegta nozīmīga remisija. Uzlabošanās var neiestāties dažu pirmo nedēļu vai pat ilgākā laikā pēc ārstēšanas sākšanas, tāpēc pacienti līdz nozīmīgas remisijas sasniegšanai rūpīgi jāuzrauga. Vispārējā klīniskā pieredze liecina, ka agrīnā atveseļošanās posmā pašnāvības risks var palielināties.

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir pašnāvnieciski notikumi vai pirms terapijas sākšanas bijušas izteiktas pašnāvības domas, ir lielāks pašnāvības domu vai pašnāvības mēģinājuma risks, un tāpēc ārstēšanas laikā viņi rūpīgi jāuzrauga. Placebo kontrolētos klīniskos pētījumos tika pētīta antidepresantu lietošana psihisku traucējumu ārstēšanai pieaugušiem pacientiem. Šo pētījumu metaanalīze uzrādīja paaugstinātu pašnāvnieciskas uzvedības risku pacientiem, kas bija jaunāki par 25 gadiem un lietoja antidepresantus, salīdzinot ar placebo lietotājiem.

Zāļu lietošanas laikā, īpaši terapijas sākumā un pēc devas maiņas, pacienti (īpaši augstas riska grupas pacienti) rūpīgi jāuzrauga. Pacienti un viņu aprūpētāji jābrīdina par nepieciešamību uzraudzīt, vai nenotiek klīniska pasliktināšanās, nerodas pašnāvnieciska uzvedība vai pašnāvības domas un neparastas uzvedības pārmaiņas. Viņi arī jābrīdina, ka minēto simptomu rašanās gadījumā nekavējoties jāvēršas pie ārsta.

Lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam

Nortriptilīnu (līdzīgi kā citus tricikliskos antidepresantus) nedrīkst lietot depresijas ārstēšanā bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Pētījumos par depresijas ārstēšanu šai vecuma grupā tricikliskie antidepresanti nedevis nekādu terapeitisku ieguvumu. Ar pašnāvību saistītu uzvedību (pašnāvības mēģinājums un pašnāvības domas) un naidīgumu (galvenokārt agresija, noraidošā uzvedība un dusmas) klīniskā pētījumā biežāk novēroja bērniem un pusaudžiem, kas tika ārstēti ar antidepresantiem, nekā ar placebo ārstētiem. Risks nav izslēgts nortriptilīna lietošanas laikā. Bez tam triciklisko antidepresantu lietošana saistīta ar kardiovaskulārās sistēmas blakusparādību rašanās risku visās vecuma grupās.

Palīgvielas

Tabletes satur laktozes monohidrātu. Pacienti ar retām pārmantotām galaktozes nepanesības problēmām, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju nedrīkst lietot šīs zāles.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakodinamiska mijiedarbība

Kontrindicētas kombinācijas

MAOI (neselektīvi, kā arī selektīvi A (moklobemīds) un B (selegilīns)) – serotonīna sindroma risks (skatīt apakšpunktu 4.3).

Kombinācijas, ko neiesaka lietot

Simpatomimētiski līdzekļi: nortriptilīns var pastiprināt adrenalīna, efedrīna, izoprenalīna, noradrenalīna, fenilefrīna un fenilpropanolamīna (piemēram, vietējās un vispārīgās narkozes un intranazālo dekongestantu sastāvā) iedarbību uz kardiovaskulāro sistēmu.

Adrenergisko neironu blokatori: tricikliskie antidepresanti var pretēji iedarboties uz antihipertensīvo darbību, ko rada guanetidīns, betanidīns, rezerpīns, klonidīns un

metildopa. Triciklisko antidepresantu terapijas laikā ieteicams pārskatīt visu pacienta antihipertensīvo terapiju.

Antiholīnērgiskie līdzekļi: tricikliskie antidepresanti var pastiprināt šo zāļu ietekmi uz acīm, centrālo nervu sistēmu, zarnām un urīnpūsli; jāizvairās no to vienlaikus lietošanas, jo ir palielināts paralītiska zarnu nosprostojuma, hiperpireksijas u.c. risks.

Zāles, kas paildzina QT intervālu, tostarp pretaritmijas līdzekļi, piemēram, hinidīns, prethistamīna līdzekļi astemizols un terfenadīns, daži antipsihotiskie līdzekļi (nozīmīgi, pimozīds un sertindols), cisaprīds, halofantrīns un sotalols, var palielināt ventrikulāru aritmiju risku, lietojot vienlaikus ar tricikliskiem antidepresantiem.

Pretsēnīšu līdzekļi, piemēram, flukonazols un terbinafīns palielina triciklisko antidepresantu koncentrāciju serumā un tās izraisītu toksiskumu. Ziņots par sinkopi un *torsades de pointes*.

Kombinācijas, kuru gadījumā jāievēro piesardzība

Centrālo nervu sistēmu nomācoši līdzekļi: nortriptilīns var pastiprināt sedatīvo iedarbību, ko rada alkohols, barbiturāti un citi centrālās nervu sistēmas darbību nomācoši līdzekļi.

Farmakokinētiska mijiedarbība

Citu zāļu preparātu ietekme uz triciklisko antidepresantu farmakokinētiku

Tricikliskie antidepresanti, tostarp nortriptilīns, tiek metabolizēti ar aknu citohroma P450 izoenzīmu CYP2D6. Tas populācijā ir polimorfisks.

CYP2D6 izoenzīmu var inhibēt dažādas psihotropiskas un cita veida zāles, piemēram, neiroleptiskie līdzekļi, serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (izņemot citaloprāmu, kas ir ļoti vājš inhibitors), beta blokatori un jaunākās paaudzes pretaritmijas līdzekļi. Šīs zāles var izraisīt nozīmīgu triciklisko antidepresantu metabolisma pavājināšanos un izteiktu to koncentrācijas palielināšanos plazmā.

Barbiturāti un citi enzīmu induktori var mazināt triciklisko antidepresantu koncentrāciju plazmā un mazināt antidepresīvo iedarbību.

Cimetidīns, metilfenidāts un kalcija kanālu blokatori palielina triciklisko antidepresantu koncentrāciju plazmā un to izraisīto toksiskumu.

Tricikliskie antidepresanti un neiroleptiskie līdzekļi savstarpēji inhibē cits cita metabolismu, kas var radīt zemu krampju sliekšni un krampju lēkmes. Var būt nepieciešams pielāgot šo zāļu devas.

Novērots, ka pretseņīšu līdzekļi, piemēram, flukonazols un terbinafīns, palielina amitriptilīna un nortriptilīna koncentrāciju serumā.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

Nortriptilīnu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien gaidāmais terapijas guvums pacientei nepārsniedz teorētisko risku auglim.

Lielu triciklisko antidepresantu devu lietošana trešajā grūtniecības trimestrī var izraisīt nevēlamu ietekmi uz jaundzimušo, piemēram, neiroloģiskus uzvedības traucējumus.

Jaundzimušiem novēroja tikai letarģiju, ja sievietes līdz dzemdībām bija lietojušas amitriptilīnu, un urīna aizturi - ja sievietes bija lietojušas nortriptilīnu (amitriptilīna metabolītu).

Zīdīšana

Tā kā nortriptilīns mātes pienā nokļūst nelielā koncentrācijā, maz ticams, ka jaundzimušo var ietekmēt terapeitiskas devas lietošana. Deva, ko saņem zīdāinis, ir apmēram 2% no mātes dienas devas, kas aprēķināta uz ķermeņa masu (mg/kg).

Zīdīšanu nortriptilīna terapijas laikā var turpināt, ja tas tiek uzskatīts par klīniski nepieciešamu, taču ieteicama jaundzimušā novērošana, īpaši pirmās 4 nedēļas pēc dzemdībām.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nortriptilīns nav īpaši sedatīvs līdzeklis.

Tomēr pacientiem, kam tiek parakstīti psihotropiskie līdzekļi, var sagaidīt nelielus vispārējus uzmanības un koncentrēšanās traucējumus, tādēļ viņi jābrīdina par pārmainītu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Nortriptilīns var izraisīt nevēlamas blakusparādības, kas līdzīgas citu triciklisko antidepresantu izraisītām. Dažas no turpmāk minētām blakusparādībām, piemēram, galvassāpes, trīce, uzmanības traucējumi, sausums mutē, aizcietējums un samazināta dzimumtieksme, var būt arī depresijas simptomi un parasti mazinās, izzūdod depresīvam stāvoklim.

Turpmāk sarakstā izmantota MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija / ieteicamie termini:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)..

MedDRA OSK	Biežums	Ieteicamie termini
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Reti ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$)	Kaulu smadzeņu nomākums, agranulocitoze, leukopēnija, eozinofīlija, trombocitopēnija.
Metabolisma un barošanās traucējumi	Reti ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$)	Samazināta ēstgriba.
Psihiskie traucējumi	Bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Apjukums, samazināta dzimumtieksme
	Retāk ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Hipomānija, mānija, trauksme, bezmiegs, murgi.
	Reti ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$)	Delīrijs (gados veciem pacientiem), halucinācijas (šizofrēnijas slimniekiem).

	Nezināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)	<i>Domas par pašnāvību, pašnāvnieciska uzvedība¹</i>
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Trīce, reibonis, galvassāpes
	Bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Uzmanības traucējumi, garšas sajūtas traucējumi, parestēzijas, ataksija.
	Retāk ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Krampji.
Acu slimības	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Akomodācijas traucējumi.
	Bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Midriāze
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Troksnis ausīs.
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Sirdsklauves, tahikardija
	Bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Atrioventrikulāra blokāde, Hisa kūlīša zara blokāde.
	Reti ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Aritmija.
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Ortostatiska hipotensija.
	Retāk ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Hipertensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Sausums mutē, aizcietējums, slikta dūša
	Retāk ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Caureja, vemšana, pietūkusi mēle
	Reti ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Siekalu dziedzeru palielināšanās, paralītisks zarnu nosprostojums.
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi	Reti ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Dzelte
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Pārmērīga svīšana.
	Retāk ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Izsitumi, nātrene, sejas tūska.
	Reti ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Matu izkrišana, fotosensitivitātes reakcija.
Nieru un urīnceļu traucējumi	Retāk ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Urīna aizture.
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības	Bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Erektīla disfunkcija.
	Reti ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Ginekomastija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Nespēks.

	Reti ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Drudzis.
Izmeklējumi	Bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Palielināta ķermeņa masa. Elektrokardiogrammas novirzes, pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā, paplašināts QRS komplekss elektrokardiogrammā.
	Retāk ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Palielināts intraokulārais spiediens.
	Reti ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Samazināta ķermeņa masa. Patoloģiski aknu funkcionālie testi, palielināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, paaugstināts transamināžu līmenis

¹ Nortriptilīna terapijas laikā vai drīz pēc terapijas pārtraukšanas ziņots par pašnāvniecisku domu rašanos un pašnāvnieciskām darbībām

Preparātu grupas efekts

Epidemioloģiski pētījumi, kas pārsvarā veikti pacientiem 50 gadu vecumā un vecākiem, liecina par paaugstinātu kaulu lūzumu risku, ja tiek lietoti SSAI un TCA. Darbības mehānisms, kas paaugstina šo risku, nav zināms.

4.9 Pārdozēšana

Simptomi

Simptomi var rasties lēnām un nemanāmi vai pēkšņi un negaidīti. Pirmo stundu laikā rodas miegainība vai uzbudinājums, nemiers un halucinācijas. Antiholīnēģiskie simptomi: midriāze, tahikardija, urīna aizture, sausas gļotādas un mazināta zarnu motilitāte. Krampji. Drudzis. Pēkšņa CNS nomākuma rašanās. Apziņas līmeņa mazināšanās, kas progresē līdz komai. Elpošanas nomākums.

Kardiāli simptomi: EKG raksturīga PR intervāla pagarināšanās, QRS kompleksa paplašināšanās, QT pagarināšanās, T zoba saplakšana vai inversija, ST segmenta depresija un dažādas pakāpes sirds blokāde, kas progresē līdz sirds apstājas. QRS kompleksa paplašināšanās pakāpe parasti ir saistīta ar saindēšanās smaguma pakāpi pēc akūtas pārdozēšanas. Sirds mazspēja, hipotensija, kardiogēniskš šoks. Metaboliska acidoze, hipokaliēmija.

Nomoda laikā atkal iespējami apziņas traucējumi, nemiers un halucinācijas un ataksija.

Terapija

Ievietošana slimnīcā (intensīvās terapijas nodaļā). Terapija ir simptomātiska un uzturoša. Kuņģa satura aspirācija un kuņģa skalošana pat vēlīnā stadijā pēc perorālas lietošanas un terapija ar aktivēto ogli. Cieša novērošana nepieciešama pat šķietami nekomplīcētos gadījumos. Apziņas līmeņa, pulsa, asinsspiediena un elpošanas novērošana. Bieža seruma elektrolītu un asins gāzu sastāva kontrole. Ja nepieciešams, elpceļu caurlaidību nodrošina ar intubāciju. Ieteicama terapija respiratorā, lai novērstu

iespējamu elpošanas apstāšanos. Nepārtraukta EKG sirdsdarbības novērošana 3 – 5 dienas. Platus QRS kompleksus, sirds mazspēju un kambaru aritmijas iespējams veiksmīgi ārstēt ar sārmainu asins pH (bikarbonāts vai mērena hiperventilācija) un strauju hipertoniska nātrija hlorīda infūziju (100 – 200 mmol Na⁺). Var lietot parastos pretaritmijas līdzekļus, piemēram, kambaru aritmijas gadījumā i.v. 50 – 100 mg (1 – 1,5 mg/kg) lidokaīna, pēc tam 1 – 3 mg/min i.v. infūzijas veidā.

Ja nepieciešams, veic kardioversiju, defibrillāciju. Asinsrites mazspēju jāārstē ar plazmas aizstāj līdzekļiem un smagos gadījumos ar dobutamīnu – sākumā ar infūzijas ātrumu 2 – 3 µg/kg minūtē, palielinot devu atbilstoši atbildes reakcijai. Nemieru un krampjus var ārstēt ar diazepāmu.

Ir liela individuāla atšķirība organisma atbildes reakcijām uz pārdozēšanu.

Bērni ir īpaši jutīgi pret kardiotoksisku ietekmi un krampjiem.

Pieaugušiem vairāk par 500 mg izraisīja mērenu līdz nopietnu saindēšanos un mazāk par 1000 mg radīja letālu iznākumu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa:

Antidepresanti – neselektīvi monoamīna atpakaļsaistīšanās inhibitori (tricikliskie antidepresanti).

ATĶ kods: N 06 AA 10

Darbības mehānisms

Nortriptilīns ir triciklisks antidepresants. Sekundārs amīns nortriptilīns ir arī amitriptilīna galvenais aktīvais metabolīts. Nortriptilīns spēcīgāk inhibē noradrenalīna saistīšanos, salīdzinot ar serotonīna saistīšanos, bet amitriptilīns inhibē vienlīdz stipri noradrenalīna un serotonīna saistīšanos. Nortriptilīns ir mazāk antiholīnerģisks par amitriptilīnu, bet tam ir pietiekami stipra antihistamīnerģiska darbība un tas pastiprina kateholamīnu darbību.

Ātro acu kustību (REM) nomākums miegā tiek uzskatīts par antidepresīvās darbības rādītāju. Tricikliskie antidepresanti, kā arī selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori un MAO inhibitori nomāc REM miegā un palielina dziļo lēno viļņu miegu.

Klīniskā efektivitāte

Nortriptilīns paaugstina patoloģiski pazemināto garastāvokli. Tā centrālo stimulējošo īpašību dēļ nortriptilīnam ir īpaša nozīme depresiju gadījumā, kad slimības pazīmes ir nomākums, apātija un iniciatīvas trūkums. Antidepresīvā darbība parasti rodas pēc 2 – 4 nedēļām, lai gan nomākuma mazināšana var rasties daudz ātrāk.

Salīdzinot ar citiem tricikliskiem antidepresantiem, nortriptilīnam ir īpaši zems ortostatisku pārmaiņu risks.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 5 stundām ($T_{\max} = 5,5 \pm 1,9$ stundas; robežās no 4,0 līdz 8,8 stundām). Vidējā absolūtā bioloģiskā pieejamība pēc perorālas lietošanas ir 51% ($F_{\text{abs}} = 0,51 \pm 0,05$; robežās no 0,46 līdz 0,59).

Izkliede

Šķietamais izklijes tilpums (V_d) $_{\beta}$, kas aprēķināts pēc intravenozas lietošanas, ir 1633 ± 268 l; robežās no 1460 līdz 2030 l (21 ± 4 l/kg). Aptuveni 93% saistās ar plazmas olbaltumiem.

Nortriptilīns šķērso placentāro barjeru.

Biotransformācija

Nortriptilīna metabolisms notiek demetilēšanās un hidroksilēšanās veidā, kam seko saistīšanās ar glikuronskābi. Metabolisms ir ģenētiska polimorfisma (CYP2D6) subjekts.

Galvenais aktīvais metabolīts ir 10-hidroksinortriptilīns, kas pastāv cis un trans formā, ar dominējošu trans formu organismā. N-demetilnortriptilīns arī veidojas nelielā mērā. Metabolītiem ir tādas pašas īpašības kā nortriptilīnam, bet tās ir nedaudz vājākas. 10-hidroksinortriptilīna trans forma ir stiprāka par cis formu. Plazmā dominē kopējais 10-hidroksinortriptilīna daudzums, bet lielākā daļa metabolītu ir saistītā veidā.

Eliminācija

Nortriptilīna eliminācijas pusperiods ($T_{1/2 \beta}$) pēc perorālas lietošanas ir aptuveni 26 stundas ($25,5 \pm 7,9$ stundas; robežās no 16 līdz 38 stundām). Vidējais sistēmiskais klīrenss (Cl_s) ir $30,6 \pm 6,9$ l/h; robežās no 18,6 līdz 39,6 l/h.

Izdalīšanās notiek galvenokārt ar urīnu. Nortriptilīns nepārmainītā veidā caur nierēm izdalās nenozīmīgā daudzumā (aptuveni 2%).

Sievietēm, kas zīda bērnu, nortriptilīns nelielā daudzumā izdalās pienā. Koncentrācijas pienā attiecība pret koncentrāciju plazmā ir 1:2. Aprēķināts, ka ik dienu zīdāinis saņem apmēram 2% no devas, kas aprēķināta uz mātes ķermeņa masu (mg/kg).

Nortriptilīna līdzsvara koncentrācija plazmā vairumam pacientu tiek sasniegta nedēļas laikā.

Gados veciem pacientiem

Gados veciem pacientiem novērots ilgāks eliminācijas pusperiods un samazinātas klīrensa vērtības sakarā ar palēninātu metabolismu.

Pavājināta aknu darbība

Aknu bojājums zināmā smaguma pakāpē var mazināt izdalīšanos caur aknām, radot augstāku koncentrāciju plazmā.

Pavājināta nieru darbība

Nieru darbības traucējumi neietekmē farmakokinētiku.

Polimorfisms

Metabolisms ir (CYP2D6) ģenētiska polimorfisma subjekts.

Farmakokinētikas / farmakodinamikas attiecība

Terapeitiskā koncentrācija plazmā endogēnas depresijas gadījumā ir 50 –140 ng/ml (~ 190-530 nmol/l). Koncentrācija virs 170 – 200 ng/ml tiek saistīta ar paaugstinātu sirds vadīšanas traucējumu, t.i., paplašināta QRS kompleksa vai AV blokādes, risku.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Akūta toksicitāte

Tricikliskiem antidepressantiem, tostarp nortriptilīnam, ir augsta akūta toksicitāte. Pēc perorālas lietošanas nortriptilīna hidrohlorīda LD₅₀ žurkām bija 502 mg/kg.

Nortriptilīns klīniski lietots kopš 1963. gada.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Kukurūzas ciete

Laktozes monohidrāts

Kopovidons

Glicerīns (85%)

Mikrokristāliska celuloze

Talks

Magnija stearāts

Apvalks: Hipromeloze 5

Makrogols 6000

Krāsviela: Titāna dioksīds (E 171)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

Uz katra iepakojuma ir derīguma termiņš.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

25 mg: pa 100 tabletēm polipropilēna trauciņā un augsta blīvuma polietilēna trauciņā..

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Copenhagen
Dānija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

Noritren 25 mg apvalkotās tabletes 00-0577

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Starptautiskas atklāšanas datums: 06.12.1963.

Reģistrācijas datums: 07.06.2000

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 02.02.2006

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2011.gada janvāris