

 30. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Nortriptyline "Holsten", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

33974

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nortriptyline "Holsten"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Nortriptyline "Holsten" 10 mg: Hver tablet indeholder 10 mg nortriptylin, svarende til 11,38 mg nortriptylinhydrochlorid.

Nortriptyline "Holsten" 25 mg: Hver tablet indeholder 25 mg nortriptylin, svarende til 28,46 mg nortriptylinhydrochlorid.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

10 mg: Hver tablet indeholder 43,0 mg lactosemonohydrat.

25 mg: Hver tablet indeholder 107,4 mg lactosemonohydrat og 0,04 mg sunset yellow aluminium lake (E110).

(Se pkt. 4.4)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Nortriptyline "Holsten" 10 mg: runde, bikonvekse, hvide, filmovertrukne tabletter, med en diameter på ca. 5.5 mm og mærket med "10" på den ene side.

Nortriptyline "Holsten" 25 mg: runde, bikonvekse, orange, filmovertrukne tabletter med delekærv, med en diameter på ca. 8 mm og mærket med "25" på den anden side.

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Nortriptyline "Holsten" er indiceret til voksne til behandling af episoder inden for depressive lidelser.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Dosering bør påbegyndes på et lavt niveau og øges gradvist. Den kliniske effekt og eventuelle tegn på intolerans bør overvåges tæt. Doser, der overstiger 150 mg/dag, bør helst begrænses til indlagte patienter (op til 200‑250 mg). Det optimale terapeutiske plasmaniveau af nortriptylin er 50‑150 ng/ml.

*Voksne*

Start med 50 mg én gang dagligt, som skal administreres om morgenen, eller 25 mg 2‑3 gange dagligt. Om nødvendigt kan dosis øges gradvist med 25 mg hver anden dag, op til en dosis på 100‑150 mg én gang dagligt eller 50 mg 2‑3 gange dagligt (i sjældne tilfælde 200 mg dagligt hos indlagte patienter). De yderligere doser bør hovedsageligt administreres om morgenen.

Vedligeholdelsesdosis er den samme som den optimale terapeutiske dosis.

*Ældre*

Patienter over 60 år: Start med 25 mg én gang dagligt eller 10 mg 2‑3 gange dagligt. Om nødvendigt kan dosis øges gradvist med 10‑20 mg hver anden dag, op til en daglig dosis på 150 mg. De yderligere doser bør hovedsageligt administreres om morgenen.

Vedligeholdelsesdosis er den samme som den optimale terapeutiske dosis.

*Pædiatrisk population*

Nortriptyline "Holsten"s sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

Brug af Nortriptyline "Holsten" hos børn og unge frarådes på grund af manglende data vedrørende sikkerhed og virkning.

*Nedsat nyrefunktion*

Der tilrådes omhyggelig titrering hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der kan i de fleste tilfælde administreres standarddoser af nortriptylin.

*Nedsat leverfunktion*

Der tilrådes omhyggelig dosering og plasmaniveauanalyser, hvis det er muligt. De optimale niveauer er mellem 50‑150 ng/ml.

Behandlingsvarighed

Den antidepressive effekt sætter som regel ind efter 2‑4 uger. Behandling med antidepressiva er symptomatisk og bør derfor fortsættes i tilstrækkelig lang tid, sædvanligvis i 6 måneder eller længere, for at forebygge recidiv. Behandlingen bør fortsættes i flere år hos patienter med tilbagevendende depression (unipolær) for at forhindre nye episoder.

Seponering

Hvis behandlingen skal seponeres, skal lægemidlet nedtrappes gradvist over et par uger.

Administration

Dosisforhøjelser skal helst gennemføres om morgenen. Tabletterne skal tages med vand.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Nyligt myokardieinfarkt. Enhver grad af hjerteblok, arytmier eller hjerteinsufficiens.

Som med andre tricykliske antidepressiva bør nortriptylin ikke ordineres til patienter, der behandles med monoaminoxidasehæmmere (MAO‑hæmmere), se pkt. 4.5.

Samtidig brug af nortriptylin og MAO‑hæmmere kan forårsage serotoninsyndrom (en kombination af symptomer, der kan omfatte: agitation, forvirring, tremor, myoclonus og hypertermi). Behandling med nortriptylin kan indledes 14 dage efter seponering af en irreversibel ikke‑selektiv MAO‑hæmmere og mindst én dag efter seponering af den reversible MAO‑hæmmer moclobemid.

Behandling med MAO‑hæmmere kan indledes 14 dage efter seponering af nortriptylin (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Selvmord/selvmordstanker eller klinisk forværring

Depression er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker, selvdestruktive handlinger og selvmord (selvmordsrelaterede hændelser). Denne risiko varer ved, indtil der er sket en signifikant remission af sygdommen. Eftersom en bedring af depressionen måske ikke ses før efter flere ugers behandling, bør patienten følges tæt, indtil en forbedring ses. Generel klinisk erfaring viser, at selvmordsrisikoen kan stige i de tidlige helbredelsesstadier.

Patienter, der tidligere har haft selvmordsrelaterede hændelser, eller patienter, der udviser en signifikant grad af selvmordstanker eller selvmordsforsøg inden behandling, har større risiko for selvmordstanker eller for at forsøge at begå selvmord og bør følges tæt under behandlingen. En metaanalyse af placebokontrollerede, kliniske studier af antidepressiva givet til voksne patienter med psykiatriske lidelser viste en øget risiko for selvmordsadfærd efter brug af antidepressive sammenlignet med placebo hos patienter under 25 år.

Tæt overvågning, især af patienter i højrisikogruppen, bør ledsage den medicinske behandling særlig ved behandlingsstart og efter dosisændringer. Patienter (og omsorgspersoner) bør gøres opmærksom på behovet for overvågning med henblik på forekomst af klinisk forværring, selvmordsadfærd eller ‑tanker samt unormale ændringer i adfærd og på, at de straks skal søge læge, hvis disse symptomer opstår.

På grund af risikoen for selvmord, især i starten af behandlingen, bør der udleveres begrænsede mængder til patienten.

Serotoninsyndrom

Samtidig administration af tricykliske antidepressiva, såsom nortriptylin, og andre serotonerge lægemidler, såsom MAO‑hæmmere, (se pkt. 4.3) eller buprenorphin kan medføre serotoninsyndrom, der er en potentielt livstruende tilstand (se pkt. 4.5).

Hvis samtidig behandling med andre serotonerge midler er klinisk indiceret, tilrådes det at overvåge patienten grundigt, især ved påbegyndelse af behandlingen og øgning af dosis.

Symptomer på serotoninsyndrom kan omfatte ændringer i mental status, autonom ustabilitet, neuromuskulære anomalier og/eller gastrointestinale symptomer.

Hvis der er mistanke om serotoninsyndrom, bør dosisreduktion eller seponering af behandlingen overvejes, afhængig af symptomernes sværhedsgrad.

Pædiatrisk population

Tricykliske antidepressiva (TCA’er) bør ikke anvendes til behandling af depression hos børn og unge under 18 år. Studier af depression i denne aldersgruppe viste ikke en gunstig effekt for TCA’er. Selvmordsrelateret adfærd (selvmordsforsøg og selvmordstanker) og fjendtlighed (fortrinsvis aggression, oppositionel adfærd og vrede) blev observeret hyppigere hos børn og unge, der blev behandlet med antidepressiva, sammenlignet med dem, der blev behandlet med placebo. TCA’er er forbundet med en risiko for uønskede kardiovaskulære hændelser i alle aldersgrupper.

Andre særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nortriptylin bør ikke anvendes i kombination med en MAO‑hæmmer (se pkt. 4.3 og 4.5).

Behandling med høje doser kan forårsage hjertearytmier og svær hypotension. Patienter, der får behandling med høje doser, bør overvåges for arytmier. Arytmier og svær hypotension kan også forekomme hos patienter med eksisterende hjertesygdomme, der behandles med en normal dosis.

Der er blevet rapporteret demaskering af Brugada syndrom hos patienter behandlet med nortriptylin. Brugadas syndrom er en sjælden, arvelig sygdom i den kardielle natriumkanal med karakteristiske EKG‑forandringer (ST‑segmentforhøjelse og T‑bølgeabnormiteter i de højre prækordiale afledninger), som kan føre til hjertestop og/eller pludselig død. Nortriptylin bør generelt undgås hos patienter med Brugada syndrom eller hos patienter, der mistænkes for at have Brugada syndrom. Der bør udvises forsigtighed hos patienter med risikofaktorer, såsom en familieanamnese med hjertestop eller pludselig død (se pkt. 4.8 og 4.9).

Nortriptylin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med krampeanfald, sygdomme i urinvejene/urinretention, prostatahypertrofi, hyperthyroidisme, paranoide symptomer, fremskreden lever‑ eller kardiovaskulær sygdom. Det anbefales at dosere med forsigtighed til patienter med lavt blodtryk.

På grund af risikoen for hjertearytmier bør nortriptylin administreres med forsigtighed til patienter med hyperthyroidisme eller til patienter, der får lægemidler med indvirkning på skjoldbruskkirtlen.

Hos patienter med sjældne øjensygdomme, såsom forsnævring af forreste øjenkammer eller snæver kammervinkel, kan der fremprovokeres akut glaukom på grund af pupildilatation. Det er nødvendigt at dosere med forsigtighed samt udføre regelmæssig, stringent overvågning af akut snævervinklet glaukom og forhøjet intraokulært tryk.

Der kan forekomme forværring af psykotiske symptomer, når antidepressiva anvendes til patienter med skizofreni eller andre psykotiske lidelser. Paranoide tanker kan blive intensiveret. Nortriptylin bør ikke anvendes i kombination med antipsykotika.

Når den depressive fase af en bipolar psykose behandles, kan det udløse den maniske fase. Hvis patienten bliver manisk, bør nortriptylin seponeres.

Hvis der opstår ondt i halsen, feber og influenzasymptomer i løbet af de første ti uger af behandlingen, anbefales det på det kraftigste at foretage en blodtælling, da det kan skyldes agranulocytose.

Selvom antidepressiva ikke forårsager afhængighed, kan pludseligt behandlingsophør efter længere tids administration forårsage abstinenssymptomer såsom kvalme, hovedpine, søvnløshed, irritabilitet og utilpashed.

Ældre patienter er ofte mere følsomme over for antidepressiva; ortostatisk hypotension og antikolinerge bivirkninger er især almindelige. Nortriptylin er mindre tilbøjelig til at forårsage ortostatisk hypotension end andre tricykliske antidepressiva.

Anæstetika, administreret under behandling med tri‑/tetracykliske antidepressiva, kan øge risikoen for arytmier og hypotension. Hvis det er muligt, bør behandlingen med nortriptylin seponeres et par dage før kirurgiske indgreb. Hvis akut operation er uundgåelig, skal anæstesiologen informeres om, at patienten stadig får behandling.

Som beskrevet for andre psykotrope lægemidler kan nortriptylin påvirke effekten af insulin og glucose. Dette kan nødvendiggøre en justering af den antidiabetiske behandling hos diabetes‑patienter. Desuden kan den depressive lidelse i sig selv også påvirke patientens glucosebalance.

Der er rapporteret hyperpyreksi med tricykliske antidepressiva, når disse administreres sammen med antikolinergika eller antipsykotika, specielt i varmt vejr.

Hjælpestoffer

Tabletterne indeholder lactosemonohydrat. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

25 mg‑tabletterne indeholder sunset yellow FCF (E110). Kan medføre allergiske reaktioner.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Farmakodynamiske interaktioner**

Kontraindicerede kombinationer

MAO‑hæmmere (ikke‑selektive samt selektiv A (moclobemid) og selektiv B (selegilin)) – på grund af risikoen for serotoninsyndrom (se pkt. 4.3).

Kombinationer, der frarådes

*Sympatomimetika:* Nortriptylin kan forstærke de kardiovaskulære virkninger af adrenalin, ephedrin, isoprenalin, noradrenalin, phenylephrin og phenylpropanolamin (som f.eks. findes i anæstetika til lokal og generel bedøvelse samt næsedråber).

*Adrenerge neuroblokkere:* Tricykliske antidepressiva kan hæmme den antihypertensive virkning af guanethidin, betanidin, reserpin, clonidin og methyldopa. Det anbefales at revurdere al antihypertensive behandling under behandling med tricykliske antidepressiva.

*Antikolinergika:* Tricykliske antidepressiva kan forstærke antikolinerge lægemidlers effekt på øjnene, centralnervesystemet, tarmene og blæren. Samtidig brug af disse lægemidler bør undgås på grund af en øget risiko for paralytisk ileus, hyperpyreksi, osv.

*Lægemidler, der forlænger QT-intervallet,* herunder antiarytmika såsom kinidin, antihistaminerne astemizol og terfenadin, nogle antipsykotika (særligt pimozid og sertindol), cisaprid, halofantrin og sotalol, kan øge risikoen for ventrikulære arytmier, når de tages i kombination med tricykliske antidepressiva.

Tricykliske antidepressiva har karakteristika af klasse I‑antiarytmika. Der bør udvises forsigtighed i kombination med antiarytmika af denne klasse, beta‑receptorblokerende sympatolytika eller calciumantagonister (calciumkanalblokkere, især verapamil) på grund af en forstærket effekt på den atrioventrikulære ledningstid og en negativ inotrop effekt. Sundhedspersoner skal være opmærksomme på en hæmmende effekt på QT‑intervallet ved anvendelse i kombination med både klasse I‑antiarytmika og ikke‑kaliumbesparende diuretika. Serumkalium‑koncentrationen skal holdes inden for normalparametrene.

*Antimykotika,* såsom fluconazol og terbinafin, øger serumkoncentration af tricykliske antidepressiva og den dermed forbundne toksicitet. Der er blevet rapporteret om synkope og torsades de pointes.

Kombinationer, hvor der skal udvises forsigtighed

*CNS‑depressiva:* Nortriptylin kan forstærke den sedative effekt af alkohol, barbiturater og andre CNS‑depressiva. Nortriptylin forstærker den sedative effekt af antipsykotika, hypnotika, sedativa, anxiolytika og antihistaminer. Alkohol bør undgås. Doseringen af de angivne lægemidler bør i sådanne tilfælde være lavere.

Antidepressiva kan medføre symptomer på hyperthyroidisme, når de anvendes i kombination med thyreoideahormon‑mimetika. Thyreoideahormon‑mimetika kan også forstærke den antidepressive effekt.

Intestinal metabolisme af levodopa accelereres, muligvis på grund af nedsat peristaltik.

Der er blevet rapporteret om delirium, når nortriptylin administreres samtidig med disulfiram.

Samtidig administration af nortriptylin og elektrokonvulsiv terapi kan øge risikoen ved behandlingen. Et sådant behandlingsforløb bør begrænses til patienter, der virkelig har behov for det.

Tricykliske antidepressiva kan øge risikoen for krampeanfald hos patienter, der bruger tramadol.

Serotoninsyndrom (som kan være en livstruende tilstand (se pkt. 4.4)) er blevet rapporteret med nortriptylin, når det administreres samtidig med andre serotonerge lægemidler, såsom buprenorphin.

**Farmakokinetiske interaktioner**

Andre lægemidlers effekt på farmakokinetikken af tricykliske antidepressiva

Tricykliske antidepressiva, herunder nortriptylin, metaboliseres af cytokrom P450‑leverenzymeenzymet CYP2D6. CYP2D6 er polymorf i befolkningen. CYP2D6‑isoenzymet kan hæmmes af forskellige psykotrope lægemidler eller andre lægemidler, såsom neuroleptika, serotoningenoptagelseshæmmere undtagen citalopram (som er en meget svag hæmmer), betablokkere og nyere antiarytmika. Disse lægemidler kan forårsage et væsentligt fald i metabolismen af tricyklisk antidepressivum, hvilket kan medføre en signifikant stigning i plasmaniveauet.

Orale kontraceptiva, phenytoin, carbamazepin og barbiturater forårsager øget metabolisering af antidepressiva på grund af deres påvirkning af leveren. Dette kan resultere i lavere plasmaniveau og nedsat antidepressiv virkning.

Cimetidin, methylphenidat og calciumkanalblokkere øger plasmaniveauet af tricykliske antidepressiva, hvilket kan medføre øget toksicitet.

Tricykliske antidepressiva og neuroleptika hæmmer gensidigt hinandens metabolisme, hvilket kan medføre nedsat krampetærskel og give krampeanfald. Det kan være nødvendigt at justere dosis af disse lægemidler.

Det er blevet beskrevet, at antimykotika, såsom fluconazol og terbinafin, øger plasmaniveauerne af amitriptylin og nortriptylin.

Valproinsyre kan forårsage en stigning i plasmaniveauet af nortriptylin. Klinisk overvågning anbefales derfor.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Nortriptylin frarådes under graviditet, medmindre den forventede fordel for patienten opvejer den teoretiske risiko for fosteret.

Brug af høje doser af tricykliske antidepressiva i tredje trimester kan påvirke det nyfødte barn, herunder forårsage adfærdsmæssige abnormiteter.

Der er blevet rapporteret om letargi hos nyfødte børn efter brug af amitriptylin og urinretention efter brug af nortriptylin (nortriptylin er en metabolit af amitriptylin) hos gravide kvinder frem til fødslen.

Dyrestudier har vist skadelige virkninger ved høje doser (se pkt. 5.3).

Amning

Der udskilles små mængder tricykliske antidepressiva i human mælk. Den relative pædiatriske dosis er lav, og serumkoncentrationerne hos spædbørn er lave eller ikke‑påviselige. Spædbørn får ca. 2 % af den vægtjusterede daglige maternelle dosis (i mg/kg).

Der er ikke blevet rapporteret bivirkninger hos spædbarnet til dato. Amning kan fortsættes under behandlingen med nortriptylin, hvis den forventede fordel for moderen opvejer de potentielle risici for barnet. Observation af barnet tilrådes, især de første 4 uger efter fødslen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om indvirkningen af nortriptylin på fertiliteten hos mennesker.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Nortriptylin virker ikke specielt sederende.

Patienter, der behandles med psykotrope lægemidler, kan forvente, at deres årvågenhed og opmærksomhed svækkes, og de bør advares om den potentielle risiko for, at deres evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner påvirkes.

**4.8 Bivirkninger**

Nortriptylin kan fremkalde bivirkninger, der ligner bivirkninger ved andre tricykliske antidepressiva. Nogle af de bivirkninger, der er anført nedenfor (såsom hovedpine, tremor, forstyrrelse i opmærksomhed, mundtørhed, obstipation og nedsat libido), kan også være symptomer på depression og aftager normalt, når patientens depressive tilstand bedres.

Bivirkningerne af nortriptylin og/eller andre tricykliske antidepressiva anført nedenfor er klassificeret efter systemorganklasse og hyppighed. Bivirkninger i tabellen er anført efter følgende hyppighedskategorier: meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); meget sjælden (< 1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Foretrukken term** |
| Blod og lymfesystem | Sjælden | Knoglemarvsdepression, agranulocytose, leukopeni, eosinofili, trombocytopeni |
| Det endokrine system | Ikke kendt | Uhensigtsmæssig sekretion af antidiuretisk hormon |
| Metabolisme og ernæring | Sjælden | Nedsat appetit |
| Ikke kendt | Hyponatriæmi |
| Psykiske forstyrrelser | Almindelig | Forvirring, nedsat libido |
| Ikke almindelig | Hypomani, mani, angst, søvnløshed, mareridt |
| Sjælden | Delirium (hos ældre patienter), hallucinationer |
| Ikke kendt | Selvmordstanker ogselvmordsadfærd1, agitation, rastløshed, aggressiv adfærd, vrangforestillinger, orgasmisk lidelse hos kvinder, nedsat libido, desorientering |
| Nervesystemet | Meget almindelig | Tremor, svimmelhed, hovedpine |
| Almindelig | Opmærksomhedsforstyrrelse, dysgeusi, paræstesi, ataksi |
| Ikke almindelig | Kramper |
| Ikke kendt | Serotoninsyndrom2 |
| Øjne | Meget almindelig | Akkommodationsforstyrrelser |
| Almindelig | Mydriasis |
| Øre og labyrint | Ikke almindelig | Tinnitus |
| Hjerte | Meget almindelig | Palpitationer, takykardi |
| Almindelig | Atrioventrikulært blok, grenblok |
| Sjælden | Arytmi |
| Ikke kendt | Brugada syndrom (demaskering) |
| Vaskulære sygdomme | Meget almindelig | Ortostatisk hypotension |
| Ikke almindelig | Hypertension |
| Mave‑tarm‑kanalen | Meget almindelig | Mundtørhed, obstipation, kvalme |
| Ikke almindelig | Diarré, opkastning, tungeødem |
| Sjælden | Forstørrede spytkirtler, paralytisk ileus |
| Lever og galdeveje | Sjælden | Gulsot |
| Ikke kendt | Kolestase |
| Hud og subkutane væv | Meget almindelig | Hyperhidrose |
| Ikke almindelig | Udslæt, urticaria, ansigtsødem |
| Sjælden | Alopeci, fotosensitivitetsreaktioner |
| Nyrer og urinveje | Ikke almindelig | Urinretention |
| Det reproduktive system og mammae | Almindelig | Erektil dysfunktion |
| Sjælden | Gynækomasti |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Almindelig | Træthed |
| Sjælden | Pyreksi |
| Undersøgelser | Almindelig | Vægtstigning, unormalt elektrokardiogram, forlænget QT‑interval i elektrokardiogram, breddeforøgelse af QRS‑komplekset i elektrokardiogram |
| Ikke almindelig | Forhøjet intraokulært tryk |
| Sjælden | Vægttab, unormale leverfunktionsprøver, forhøjede alkalisk fosfatase i blodet, forhøjede transaminaser |

1 Tilfælde af selvmordstanker og selvmordsadfærd er blevet rapporteret under behandling med nortriptylin eller kort efter behandlingsophør (se pkt. 4.4).

2 Denne hændelse er blevet observeret med serotonerge lægemidler såsom den terapeutiske klasse tricykliske antidepressiva (se pkt. 4.4 og 4.5).

Klasseeffekt

Epidemiologiske studier, som hovedsageligt er udført hos patienter på 50 år og derover, viser en forøget risiko for frakturer hos patienter, som får SSRI’er og TCA’er. Mekanismen bag dette er ikke kendt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK‑2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er betydelige interindividuelle forskelle i reaktionen på overdosering. Børn er særlig følsomme for kardiotoksicitet og kramper. Læger rådes på det kraftigste til at kontakte giftlinjen for at få specifikke instruktioner om pædiatrisk behandling.

Hos voksne har indtagelse af mere end 500 mg forårsaget moderat til svær forgiftning, og administration af mindre end 1.000 mg har været dødelig. Indtagelse af flere stoffer (herunder alkohol) er almindeligt ved bevidst overdosering af tricykliske antidepressiva. Da behandlingen af overdosering er kompleks og varierende, rådes læger til at kontakte giftlinjen for aktuel information om behandlingen. Tegn og symptomer på toksicitet opstår hurtigt efter overdosering af et tricyklisk antidepressivum, og behandling på hospitalet bør derfor påbegyndes så hurtigt som muligt.

Symptomer

Symptomerne kan enten komme langsomt og snigende eller pludseligt. I de første timer forekommer døsighed eller ekscitation, agitation og hallucinationer. Antikolinerge symptomer: mydriasis, takykardi, urinretention, tørre slimhinder, nedsat tarmperistaltik. Kramper, feber, pludselig CNS‑depression, bevidsthedssvækkelse som kan føre til koma, respirationsdepression.

Kardielle symptomer: arytmier (ventrikulære takyarytmier, torsades de pointes, ventrikelflimren). EKG viser karakteristisk forlænget PR‑interval, breddeforøget QRS‑kompleks, forlænget QT‑interval, T‑bølge‑udfladning eller inversion, ST‑segment depression og varierende grader af hjerteblok, der kan udvikles til hjertestop. Breddeforøgelsen af QRS‑komplekset korrelerer sædvanligvis med sværhedsgraden af forgiftningen efter overdosering. Hjertesvigt, hypotension, kardiogent shock. Metabolisk acidose, hypokaliæmi. Under opvågning ses muligvis forvirring, agitation, hallucinationer og ataksi.

Brugada syndrom (demaskering) og Brugada‑mønster i EKG (BEP) er blevet rapporteret ved overvågning efter markedsføring i forbindelse med nortriptylin overdosering.

Behandling

Patienterne skal indlægges på hospitalet (intensivafdeling) og overvåges nøje, selv med tilsyneladende ukomplicerede tilfælde. Behandlingen er symptomatisk og understøttende.

ABC (luftveje, respiration og cirkulation) skal vurderes og behandles efter behov. Luftvejene holdes åbne ved intubation, hvis det er nødvendigt. Respiratorbehandling tilrådes for at forhindre muligt respirationsstop.

Kontinuerlig EKG‑overvågning af hjertefunktionen i 3‑5 dage tilrådes. Urinstof og elektrolytter bør overvåges, særligt for lavt kalium. Urinproduktionen bør også overvåges. Arterielle blodgasser bør overvåges, særligt for acidose. Overvej kun maveskylning, hvis det kan foretages inden for en time efter en potentielt dødelig overdosering. Giv 50 g aktivt kul, hvis der er gået mindre end en time efter overdoseringen.

Behandling af følgende skal besluttes i hvert enkelt tilfælde:

* Brede QRS‑intervaller, hjertesvigt og ventrikulære arytmier
* Kredsløbssvigt
* Hypotension
* Hypertermi
* Kramper
* Metabolisk acidose

Restløshed og kramper kan behandles med diazepam.

Psykiatrisk opfølgning

Da overdosering ofte er bevidst, kan patienter forsøge selvmord med andre metoder i forbedringsfasen. Henvisning til en psykiater kan være fordelagtig.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidepressiva – non‑selektiv monoamingenoptagelses­hæmmer (tricyklisk antidepressivum), ATC‑kode: N06AA10

Virkningsmekanisme

Nortriptylin er et tricyklisk antidepressivum. Nortriptylin, en sekundær amin, er også den mest aktive metabolit af amitriptylin. Nortriptylin er en mere potent hæmmer af præsynaptisk noradrenalin‑genoptagelse end af serotonin‑genoptagelse, mens amitriptylin hæmmer noradrenalin‑ og serotonin‑genoptagelse lige godt. Nortriptylin er mindre antikolinerg end amitriptylin, men det har en forholdsvis stærk antihistaminerg effekt og forstærker virkningen af katekolaminer.

Klinisk virkning og sikkerhed

Nortriptylin hæver det patologisk sænkede stemningsleje. På grund af dets centralstimulerende egenskaber er nortriptylin især velegnet til behandling af depressioner, hvor hæmning, apati og manglende initiativ er karakteristiske for sygdommen. Den antidepressive virkning indtræder som regel i løbet af 2‑4 uger, mens den aktiverende virkning viser sig tidligere.

Nortriptylin har muligvis en særlig lav risiko for at inducere ortostatisk hypertension i forhold til andre tricykliske antidepressiva.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Oral administration resulterer i maksimale plasmakoncentrationer efter ca. 5 timer (Tmax = 5,5±1,9 timer, interval 4,0‑8,8 timer). Den gennemsnitlige orale biotilgængelighed er 51 % (Fabs = 0,51±0,05, interval 0,46‑0,59).

Fordeling

Det tilsyneladende fordelingsvolumen (Vd)ß estimeret efter intravenøs administration er 1.633±268 l, interval 1.460‑2.030 (21±4 l/kg). Plasmaproteinbindingen er ca. 93 %. Nortriptylin passerer placentabarrieren.

Biotransformation

Metaboliseringen af nortriptylin sker hovedsagelig ved demetylering og hydroxylering efterfulgt af konjugation med glucuronsyre. Metabolismen påvirkes af genetisk polymorfisme (CYP2D6).

Hovedmetabolitten er 10‑hydroxynortriptylin, der forekommer i cis‑form og trans‑form, hvor trans‑formen er den dominerende i organismen. N‑demethylnortriptylin dannes også i nogen grad. Metabolitterne har samme profil som nortriptylin, men er betydeligt mindre potente. Trans‑10‑hydroxynortriptylin er mere potent end cis‑formen. I plasma dominerer mængden af total 10‑hydroxynortriptylin, men de fleste metabolitter er konjugerede.

Elimination

Eliminationshalveringstiden (t½β) af nortriptylin efter oral administration er ca. 26 timer (25,5±7,9 timer, interval 16‑38 timer). Den gennemsnitlige systemiske clearance (Cls) er 30,6±6,9 l/time, interval 18,6‑39,6 l/time.

Udskillelsen sker hovedsageligt via urinen. Den renale elimination af uomdannet amitriptylin er ubetydelig (ca. 2 %).

Der udskilles små mængder nortriptylin i human mælk. Forholdet mælke­koncentration/plasma­koncentration hos kvinder er 1:2. Den estimerede gennemsnitlige daglige eksponering for barnet svarer til 2 % af moderens vægtjusterede daglige dosis (i mg/kg).

*Steady state*‑plasmaniveauer af nortriptylin nås i løbet af en uge hos de fleste patienter.

Ældre

Der er blevet påvist længere halveringstider og nedsatte orale clearance‑værdier (Clo) på grund af langsommere metaboliseringshastighed hos ældre patienter.

Nedsat leverfunktion

Leversygdomme af en vis sværhedsgrad kan reducere hepatisk ekstraktion og resultere i højere plasmakoncentrationer.

Nedsat nyrefunktion

Nyresvigt påvirker ikke kinetikken.

Polymorfi

Metaboliseringen påvirkes af genetisk polymorfisme (CYP2D6).

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Den terapeutiske plasmakoncentration ved endogen depression er 50‑140 ng/ml (~190‑530 nmol/l). Koncentrationer over 170‑200 nanogram/ml er forbundet med øget risiko for forstyrrelse i hjertets elektriske aktivitet, såsom forlænget QRS‑kompleks eller AV‑blok.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Tricykliske antidepressiva, såsom nortriptylin, kan forårsage teratogenicitet hos dyr, herunder kranieabnormiteter og encephalocele.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

10 mg:

Tabletkerne:

Stivelse, pregelatineret (E1422)

Magnesiumstearat (E470b)

Lactosemonohydrat

Calciumhydrogenphosphat (E341)

Overtræk:

Hypromellose (E464)

Macrogol 8000 (E1521)

Macrogol 400 (E1521)

25 mg:

Tabletkerne:

Stivelse, pregelatineret (E1422)

Magnesiumstearat (E470b)

Lactosemonohydrat

Calciumhydrogenphosphat (E341)

Overtræk:

Hypromellose (E464)

Macrogol 8000 (E1521)

Macrogol 400 (E1521)

Sunset yellow aluminium lake (E110)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

30 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

HDPE-beholdere og PVC/PVDC/aluminium‑blisterkort.

Pakningsstørrelser: 50 og 100 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Holsten Pharma GmbH

Hahnstrasse 31‑35

60528 Frankfurt am Main

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

10 mg: 71674

25 mg: 71675

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

30. oktober 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-