

## PREPARATOMTALE

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Noritren 10 mg tablett, filmdrasjert  
Noritren 25 mg tablett, filmdrasjert  
Noritren 50 mg tablett, filmdrasjert

### 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Noritren 10 mg: Hver tablett inneholder 10 mg nortriptylin (som 11,38 mg nortriptylinhydroklorid)  
Noritren 25 mg: Hver tablett inneholder 25 mg nortriptylin (som 28,45 mg nortriptylinhydroklorid)  
Noritren 50 mg: Hver tablett inneholder 50 mg nortriptylin (som 56,90 mg nortriptylinhydroklorid)

Hjelpestoff med kjent effekt:

10 mg: Hver tablett inneholder 17,3 mg laktosemonohydrat  
25 mg: Hver tablett inneholder 18,1 mg laktosemonohydrat  
50 mg: Hver tablett inneholder 17,7 mg laktosemonohydrat

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1

### 3. LEGEMIDDELFORM

10 mg: Runde, hvite, lett bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med flat topp preget «NL» på den ene siden. Diameter: 5 mm.  
25 mg: Runde, hvite, lett bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med flat topp preget «NO» på den ene siden. Diameter: 6 mm.  
50 mg: Runde, hvite, lett bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med flat topp preget «NS» på den ene siden. Diameter: 7 mm.

### 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

#### 4.1 Indikasjoner

Noritren er indisert til voksne for behandling av:  
Endogene depresjoner av uni- og bipolar type. Forsøksvis ved reaktive, neurotiske og symptomatiske depresjoner

#### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

##### Dosering

Individuell dosering. Kan gis en gang daglig, fortrinnsvis om morgenen.

*Voksne:* Initialt: Som regel 50-75 mg daglig, fortrinnsvis om morgenen. Ved lettere tilfeller 25 -30 mg daglig. Deretter økes dosen etter det individuelle behov og pasientens alder med 10-25 mg hver 2.-3. dag, om nødvendig inntil 150 mg pr. dag (i sjeldne tilfeller inntil 200 mg daglig).

Hvis ingen respons (hos pasienter med endogene depresjoner) innen 2-3 uker bør man eventuelt foreta en serumkonsentrasjonsbestemmelse.

Etter inntrådt effekt bør doseringen opprettholdes i minst 2 uker før den gradvis reduseres f.eks med 10-25 mg hver 3.-8. dag inntil laveste dose som opprettholder symptomlindringen, vanligvis 25-100 mg daglig. Vedlikeholdsterapien bør fortsette 6 måneder eller så lenge som depresjonen erfaringsmessig ville ha vart

uten behandling, for å redusere risikoen for residiv. Pasienter med gjentatte depresjoner (unipolar) kan fortsette vedlikeholdsbehandlingen i flere år.

*Eldre:* Initialt 25-30 mg daglig. Deretter økning som angitt ovenfor. Vanlig vedlikeholdsdose 25-50 mg daglig.

#### *Pediatrik populasjon*

Noritren skal ikke brukes til barn og ungdom yngre enn 18 år fordi sikkerhet og effekt i denne aldersgruppen ikke har blitt fastslått (se pkt.4.4)

Det finnes ingen tilgjengelige data.

*Redusert nyrefunksjon:* Noritren kan gis i vanlig doser.

*Redusert leverfunksjon:* Forsiktig dosering og om mulig serumkonsentrasjonsbestemmelser

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Myokardaffeksjoner, spesielt i akutt fase og med tendens til arytmier. Ubehandlet trangvinklet glaukom. Akutte alkohol-, barbiturat- og opiatforgiftninger. Samtidig bruk av MAO-hemmer (se pkt. 4.5).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Demaskering av Brugadas syndrom er rapportert hos pasienter behandlet med nortriptylin. Brugadas syndrom er en sjelden, arvelig sykdom i hjertets natriumkanal med karakteristiske EKG-forandringer (ST-segmenthøyde og T-bølgeavvik i de høyresidige prekordialavledningene), som kan føre til hjertestans og/eller plutselig død. Nortriptylin bør generelt unngås hos pasienter med Brugadas syndrom eller pasienter som mistenkes å ha Brugadas syndrom. Forsiktighet anbefales hos pasienter med risikofaktorer som familiehistorie med hjertestans eller plutselig død (se pkt. 4.8 og 4.9).

Bør gis med forsiktighet til pasienter med krampetilstander, urinretensjon, prostatahypertrofi, paranoid symptomatologi eller sterkt nedsatt leverfunksjon eller kardiovaskulær lidelse.

#### **Selv mord/selv mordstanker eller klinisk forverring**

Depresjon er assosiert med en økt risiko for selvmordstanker, selvskading og selvmord (selvmordsrelaterte hendelser). Denne risikoen vedvarer til det oppnås signifikant bedring. Siden bedring ikke alltid oppstår i løpet av de første ukene av behandlingen, bør pasienter følges opp nøye inntil bedring inntreffer. Generell klinisk erfaring viser at risikoen for selvmord kan øke i de første fasene av bedringen.

Andre psykiatriske lidelser Noritren forskrives for, kan også være assosiert med en økt risiko for selvmordsrelaterte hendelser. Disse lidelsene kan dessuten opptre i forbindelse med depresjon. Det bør derfor tas samme forholdsregler ved behandling av pasienter med andre psykiatriske lidelser, som for pasienter med depresjon.

Det er kjent at pasienter med en historie med selvmordsrelaterte hendelser eller som har betydelig grad av selvmordstanker før oppstart av behandlingen, har en større risiko for selvmordstanker og selvmordsforsøk. Disse pasientene bør derfor følges nøye under behandlingen. En meta-analyse av placebokontrollerte kliniske forsøk på voksne pasienter med psykiatriske lidelser, viste en økt risiko for suicidal atferd ved behandling med antidepressiva sammenlignet med placebo for pasienter yngre enn 25 år. Behandlingen av pasienter, særlig de med høy risiko, bør ledsages av nøye oppfølging, spesielt tidlig i behandlingen og ved doseendringer. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å være oppmerksomme på klinisk forverring, selvmordsrelatert atferd eller selvmordstanker, samt uvanlige endringer i oppførsel, og til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom disse symptomene oppstår.

#### **Serotonergt syndrom**

Samtidig administrering av trisykliske antidepressiva, bl.a. nortriptylin og andre serotonerge legemidler slik som MAO-hemmere (se pkt. 4.3) eller buprenorfin kan resultere i serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.5).

Dersom samtidig behandling med andre serotonerge legemidler er klinisk nødvendig, er nøye observasjon av pasienten anbefalt, spesielt ved behandlingsstart og ved doseøkninger. Symptomer på serotonergt syndrom kan være endret mental status, overaktivitet i det autonome nervesystemet, nevromuskulær overaktivitet og/eller gastrointestinale symptomer. Hvis serotonergt syndrom mistenkes bør dosereduksjon eller seponering av behandlingen vurderes, avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad.

Pediatrik populasjon Noritren bør ikke brukes til behandling av depresjon hos barn og ungdom under 18 år. Studier på depresjon i denne aldersgruppen har ikke vist fordelaktig effekt ved behandling med trisykliske antidepressiva. Studier med andre typer antidepressiva, som for eksempel SSRI/SNRIer, har vist at disse kan relateres til risiko for suicidalitet, selvskading og fiendtlighet. Denne risikoen kan heller ikke utelukkes med Noritren. I tillegg kan Noritren forårsake kardiovaskulære bivirkninger i alle aldersgrupper. Videre foreligger det ikke sikkerhetsdata ved langtidsbruk hos barn og unge med hensyn til vekst, modning, samt kognitiv utvikling og adferdsutvikling. Potensielt suicidale pasienter bør ikke ha tilgang på store mengder legemidler.

Ved behandling av depresjoner hos psykotiske pasienter bør nortriptylin kombineres med et neuroleptikum.

Pasienter med hypertyroidisme eller samtidig behandling med thyroidapreparater må følges nøye, da arytmier kan utvikles.

Eldre pasienter er spesielt utsatt for ortostatisk hypotensjon.

Anfall av intermitterende tåkesyn, regnbuesyn og øyesmerter krever hurtig kontroll av øyelege for å utelukke anfallsglaukom før behandling kan fortsette.

Etter lang tids behandling kan brå seponering gi abstinenssymptomer som hodepine, illebefinnende, søvnløshet og irritabilitet.

#### Hjelpestoffer

Tablettene inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Nortriptylin metaboliseres via cytokrom P450 isoenzym CYP2D6. CYP2D6 er polymorft i befolkningen og isoenzymet kan inhiberes av en rekke stoffer, f.eks. neuroleptika, SSRI (unntatt citalopram), betablokkere og nyere antiarytmika. Barbiturater og andre enzyminduserende stoffer kan senke plasmakonsentrasjonen av tricykliske antidepressiva og redusere effekten. Cimetidin og metylfendiat øker plasmakonsentrasjonen og dermed risikoen for toksisitet. Samtidig behandling med L-dopa kan resultere i redusert L-dopa effekt og økt risiko for kardiale bivirkninger. Tricykliske antidepressiva og antipsykotika viser gjensidig metabolismehemming. Dextropropoksyfen, flukonazol og valproinsyre kan gi økt effekt av nortriptylin. Samtidig bruk av nortriptylin og MAO-hemmere (ikke-selektive og selektive A (moklobemid) og B (selegelin)) kan gi serotonergt syndrom (en kombinasjon av symptomer, f.eks. agitasjon, konfusjon, myoklonus og hypertermi). Behandling med nortriptylin skal ikke starte før 14 dager etter seponering av ikke-selektive MAO-hemmere, og minimum en dag etter seponering av moklobemid og selegelin. Behandling med MAO-hemmere må ikke starte før 14 dager etter seponering av nortriptylin. Effekten av antikolinergika kan potenseres og samtidig bruk av disse bør unngås pga. økt risiko for paralytisk ileus, hyperpyreksi etc. Nortriptylin kan øke den sedative effekten av alkohol, barbiturater og andre sentraldepressive midler. De dempende effektene av direkte virkende adrenergika (adrenalin og noradrenalin) forsterkes og lokalanestetika som inneholder disse stoffene som vasokonstriktorer bør brukes med stor forsiktighet. Generelle anestetika kan øke risikoen for hypotensjon og arytmier og anestesieffekten potenseres.

Antihypertensiv effekt av klonidin kan reduseres. Nortriptylins antihistamineffekt er av samme størrelse som difenhydramin og det kan muligens minske alkohol-disulfiram reaksjonen. Valproinsyre kan forhøye plasmakonsentrasjonen av nortriptylin. Klinisk overvåking er derfor anbefalt.

#### Kombinasjoner som krever forsiktighet

Serotonerge legemidler slik som buprenorfin, på grunn av økt risiko for serotonergt syndrom som er en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.4).

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

Tricykliske antidepressiva har gitt abstinenssymptomer hos det nyfødte barnet i form av skjelvinger og kramper som har vart i dager eller uker. Nortriptylin har gitt urinretensjon hos barnet. En gradvis dosereduksjon og stopp i behandlingen ca 14 dager før fødsel anbefales. Det er rapportert om enkelttilfeller av misdannelser ved bruk av trisykliske antidepressiva. Tilgjengelige epidemiologiske studier vurderes imidlertid til ikke å kunne påvise noen økt risiko for misdannelser. Preparatet skal bare brukes hvis fordelene oppveier en mulig risiko. I siste del av svangerskapet må preparatet bare brukes på streng indikasjon.

#### Amming

Nortriptylin går over i morsmelk i små mengder. Dosen barnet får er ca 2 % av den vektrelaterte dosen til moren. Det er ukjent om barnet kan påvirkes. Preparatet bør ikke brukes ved amming.

#### Fertilitet

Ingen data om effektene av nortriptylin på fertilitet hos mennesker er tilgjengelig.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner**

Legemidlet kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger skyldes stoffets farmakologiske aktivitet og kan ofte kontrolleres ved en individuell tilpassing av dosen. Noen bivirkninger, f.eks hodepine, tremor, konsentrasjonsforstyrrelser, munntørhet, konstipasjon og minsket libido kan også være symptomer på depresjon, og disse avtar vanligvis når den depressive tilstanden forbedres.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Sjeldne (>1/10,000, <1/1,000)	Benmargsdepresjon, agranulocytose, leukopeni, eosinofili, trombocytopeni
Stoffskifte - og ernæringsbetingede sykdommer	Sjeldne (>1/10,000, <1/1,000) Ikke kjent	Nedsatt appetitt Hyponatremi
Psykiatriske lidelser	Vanlige (>1/100, <1/10) Mindre vanlige (>1/1,000, <1/100)  Sjeldne (>1/10,000, <1/1,000)  *Ikke kjent	Forvirring, minsket libido Hypomani, mani, angst, søvnløshet, mareritt Delirium (eldre pasienter), hallusinasjoner Selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd*
Neurologiske sykdommer	Svært vanlige (>1/10)  Vanlige (>1/100, <1/10)	Somnolens, tremor, svimmelhet, hodepine Konsentrasjonsforstyrrelser, smaksforandringer, parestesi,

	Mindre vanlige (>1/1,000, <1/100) Ikke kjent	ataksi Kramper Serotonergt syndrom**
Øyesykdommer	Svært vanlige (>1/10) Vanlige (>1/100, <1/10)	Akkomodasjonsforstyrrelser Mydriasis
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige (>1/1,000, <1/100)	Tinnitus
Hjertesykdommer	Svært vanlige (>1/10) Vanlige (>1/100, <1/10) Sjeldne (>1/10,000, <1/1,000) Ikke kjent	Palpitasjoner, takykardi Atrioventrikulær blokk, grenblokk Arytmier Brugadas syndrom (demaskering)
Karsykdommer	Svært vanlige (>1/10) Mindre vanlige (>1/1,000, <1/100)	Ortostatisk hypotensjon Hypertensjon
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige (>1/10) Mindre vanlige (>1/1,000, <1/100) Sjeldne (>1/10,000, <1/1,000)	Munntørrhet, forstoppelse, kvalme Diaré, oppkast, ødem i tunge Forstørrede spyttkjertler, paralytisk ileus
Sykdommer i lever og galleveier	Sjeldne (>1/10,000, <1/1,000)	Gulsott
Hud – og underhudssykdommer	Svært vanlige (>1/10) Mindre vanlige (>1/1,000, <1/100) Sjeldne (>1/10,000, <1/1,000)	Økt svettesekresjon Utslett, urtikaria, ødem i ansikt Håravfall, fotosensitivitet
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige (>1/1,000, <1/100)	Urinretensjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige (>1/100, <1/10)	Impotens
	Sjeldne (>1/10,000, <1/1,000)	Gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige (>1/100, <1/10) Sjeldne (>1/10,000, <1/1,000)	Tretthet Feber
Undersøkelser	Svært vanlige (>1/10) Vanlige (>1/100, <1/10)  Mindre vanlige (>1/1,000, <1/100) Sjeldne (>1/10,000, <1/1,000)	Vektøkning EKG-forandringer, forlenget QT- intervall, QRS forlengelse Økt intraokulært trykk Vekttap Endrede leverfunksjonstester, økning i transaminaser og alkalisk fosfatase

\*Tilfeller av selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd har vært rapportert i forbindelse med nortriptylin behandling eller like etter behandlingsstopp (se pkt 4.4).

\*\*Denne hendelsen er rapportert ved bruk av serotonerge legemidler slik som den terapeutiske gruppen trisykliske antidepressiva (se pkt. 4.4 og 5.5).

### *Klasseeffekt*

Epidemiologiske studier, hovedsakelig gjennomført på pasienter i aldersgruppen 50 år og eldre, viser en økt risiko for benfrakturer hos pasienter som bruker SSRI- og TCA-preparater. Mekanismen bak denne risikoen er ukjent.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning.

Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter:

[www.dmp.no/meldeskjema](http://www.dmp.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

Vær oppmerksom på den store intoksikasjonsfaren med tricykliske antidepressiva.

Symptomer: Søvnighet eller eksitasjon, agitasjon, hallusinasjoner.

Antikolinerge effekter: Mydriasis, takykardi, urinretensjon, tørre slimhinner, redusert tarmmotilitet.

Kramper. Feber. Plutselig CNS depresjon, koma, respirasjonsdepresjon.

Kardiale symptomer: Arytmier (ventrikkeltakykardi, Torsade de Pointes, ventrikkelflimmer), hjertesvikt, hypotensjon, kardiogent sjokk. Metabolsk acidose, hypokalemi.

Brugadas syndrom (demaskering) og Brugada-EKG-mønster (BEP) er rapportert etter markedsføring i forbindelse med overdosering av nortriptylin.

### Behandling

Pasienter bør legges inn på sykehus (overvåkningsavdelingen) og overvåkes nøye, selv i tilsynelatende ukompliserte tilfeller. Symptomatisk og støttende behandling skal gis.

Vurder å behandle luftveier, pust og sirkulasjon etter behov. Åpne luftveier opprettholdes ved intubasjon, der dette er nødvendig. Behandling i respirator er tilrådelig for å forhindre en mulig respirasjonsstans. Kontinuerlig EKG-overvåking av hjertefunksjonen i 3–5 dager er tilrådelig. Sjekk urea og elektrolytter, se spesielt etter lav kalium. Overvåk urinmengde. Sjekk arterielle blodgasser, se spesielt etter acidose.

Vurder ventrikkelskylling bare hvis dette er innen en time etter en potensielt dødelig overdose. Gi 50 g kull hvis innenfor en time etter inntaket.

Behandling av det følgende vil bli avgjort fra tilfelle til tilfelle:

- Brede QRS-intervaller, hjertesvikt og ventrikulære arytmier
- Sirkulasjonssvikt
- Hypotensjon
- Hypertermi
- Kramper
- Metabolsk acidose.

Uro og kramper kan behandles med diazepam.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidepressiva - Ikke-selektiv monoaminreopptakshemmer (trisykliske antidepressiva).

ATC-kode: N06A A10

#### Virkningsmekanisme

Tricyklisk antidepressivum. Et sekundært amin som også er hovedmetabolitt av amitriptylin.

Nortriptylin er mindre antikolinerg enn amitriptylin, men har betydelig antihistamineffekt.

*Virkningsmekanisme:* Nortriptylin er mer potent som hemmer av noradrenalin enn av serotonin gjenopptak i nerveterminalene, mens amitriptylin blokkerer begge substansene like mye.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Nortriptylin hever patologisk senket stemningsleie. Hurtig innsettende aktiviserende virkningen er fordelaktig ved behandling av depresjoner der hemming, apati og manglende initiativ er en del av sykdomsbildet. Antidepressiv effekt inntreer vanligvis etter 2-4 uker, men effekten på hemmet oppførsel inntreer vanligvis raskere.

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

*Absorpsjon:* Maksimum plasmakonsentrasjon etter ca. 5 timer. Biotigjengelighet ca. 51%.

*Distribusjon:* Distribusjonsvolumet er  $21 \pm 4$  l/kg. Plasmaproteinbinding er ca. 93%.

*Biotransformasjon:* Metaboliseres via demetylering og hydroksylering fulgt av konjugering med glukuronsyre. Genetisk polymorfisme av P450 enzymesystemet påvirker metabolismen. Den aktive hovedmetabolitten 10-hydroksynortriptylin som eksisterer i cis- og trans-form er dominerende. N-demetylnortriptylin dannes også til en viss grad. Metabolittene har samme profil som nortriptylin, men noe svakere. De fleste metabolittene er konjugerte. Eliminasjon: Halveringstid for nortriptylin kan vise betydelig individuell variasjon (17-93 timer) gjennomsnittlig ca. 26 timer. Systemisk clearance er 30,6 ±6,9 l/time.

*Utskillelse:* Hovedsakelig i urinen. Utskillelsen av uomdannet nortriptylin er ubetydelig, ca. 2%. Steady state plasmakonsentrasjon nås hos de fleste pasienter i løpet av en uke. Terapeutisk plasmakonsentrasjon ved endogene depresjoner er 190-530 nmol/l (50-140 ng/ml). Nivåer over 170-200 ng/ml assosieres med økt risiko for ledningsforstyrrelser i hjertet (forlenget QRS kompleks eller AV blokk).

*Eldre:* Lengre halveringstid og lavere clearance etter peroral administrasjon pga. redusert metabolisme.

*Redusert leverfunksjon:* Redusert leverfunksjon kan resultere i høyere plasmakonsentrasjoner.

*Redusert nyrefunksjon:* Redusert nyrefunksjon ser ikke ut til å påvirke kinetikken.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Akutt toksisitet av tricykliske antidepressiva, nortriptylin inkludert, er høy.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Hver tablettkjerne inneholder:

Maisstivelse

Laktosemonohydrat

Kopovidon

Glycerol 85%

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Talkum

Magnesiumstearat

Drasjering:

Hypromellose

Makrogol 6000

Titandioksid (E171)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

5 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Polyetylenbokser.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

#### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
DK-2500 Valby  
Danmark

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

*10 mg: 4957*  
*25 mg: 4958*  
*50 mg: 7011*

#### **9. MT-DATO FOR FØRSTE GANG/SISTE FORNYELSE**

*10 mg: 08 juli 1965 / 08 juli 2010*  
*25 mg: 08 juli 1965 / 08 juli 2010*  
*50 mg: 18 juni 1985 / 08 juli 2010*

#### **10. OPPDATERINGSDATO**

20.06.2024