

## **RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Noritren, 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### **2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Noritren 25 mg: üks tablett sisaldab 25 mg nortriptüliini (28,45 mg nortriptüliinvesinikkloriidina).

INN. *Nortriptylinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### **3. RAVIMVORM**

Õhukese polümeerikattega tabletid.

25 mg: ümmargused, kergelt kaksikkumerad, valged, õhukese polümeerikattega tabletid, millel on lame ots ja ühel küljel markeering "NO". Tableti diameeter on 6 mm.

### **4. KLIINILISED ANDMED**

#### **4.1 Näidustused**

Depressioon.

#### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Annustamine

Ravi alustatakse väikeste annustega, mida järk-järgult suurendatakse, pöörates tähelepanu kliinilisele toimele ja talumatuse nähtudele. Üle 150 mg ööpäevaseid annuseid on soovitatav kasutada hospitaliseeritud patsientidel (kuni 200...250 mg).

Täiskasvanud.

Algannus on 50 mg 1 kord ööpäevas, mis manustatakse hommikul, või 25 mg 2...3 korda ööpäevas, mida vajadusel suurendatakse järk-järgult 25 mg kaupa ülepäeviti kuni 100...150 mg-ni 1 kord ööpäevas või 50 mg-ni 2...3 korda ööpäevas (harva 200 mg-ni hospitaliseeritud patsientidel). Lisaannused manustatakse peamiselt hommikuti.

Säilitusannusena kasutatakse optimaalset terapeutilist annust.

Eakad patsiendid.

Üle 60-aastased patsiendid: algannus on 10 mg 2...3 korda ööpäevas või 25 mg 1 kord ööpäevas, mida vajadusel suurendatakse järk-järgult ülepäeviti kuni 150 mg-ni ööpäevas. Lisaannused manustatakse peamiselt hommikuti.

Säilitusannusena kasutatakse optimaalset terapeutilist annust.

Lapsed ja noorukid (<18 eluaasta).

Noritren'i ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Neerufunktsiooni häired.

Neerupuudulikkuse korral võib nortriptüliini manustada tavalistes annustes.

#### Maksafunktsiooni häired

Soovitav on ravimi ettevaatlik annustamine ja võimalusel ravimi plasmakontsentratsiooni määramine.

#### Ravi kestus.

Antidepressiivne toime avaldub tavaliselt 2...4 nädala pärast. Depressiooni ravi on sümptomaatiline ja seda tuleb jätkata piisavalt kaua (tavaliselt kuni 6 kuud pärast seisundi paranemist), et hoida ära haiguse taasteke. Korduva (unipolaarse) depressiooniga patsientidel võib säilitusravi jätkamine olla vajalik mitu aastat, et ära hoida uusi episoode.

#### Ravi lõpetamine.

Ravi tuleb lõpetada annust järk-järgult vähendades paari nädala jooksul.

#### Manustamisviis.

Annuse suurendamine leiab aset eelistatult hommikul.  
Tabletid võetakse sisse koos veega.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Hiljuti põetud müokardiinfarkt. Südame erutusjuhtehäired. Südame rütmihäired ja südame isheemiatõbi.

Noritren on vastunäidustatud maaniaga patsientidele.

Vastunäidustatud on samaaegne ravi MAO (monoamiini oksüdaasi) inhibiitoritega (vt lõik 4.5). Nortriptüliini ja MAO inhibiitorite samaaegne manustamine võib põhjustada serotoniinisündroomi (mille sümptomite hulka kuuluvad agiteeritus, segasus, treemor, müokloonus ja hüpertermia).

Nagu ka teisi tritsüklilisi antidepressante, ei tohi nortriptüliini manustada MAO inhibiitoreid saavatele patsientidele. Nortriptüliinravi võib alustada 14 päeva pärast mitteselektiivsete MAO inhibiitorite ja vähemalt üks päev pärast selektiivse MAO inhibiitori moklobemiidi ärajätmist. Ravi MAO inhibiitoritega võib alustada 14 päeva pärast nortriptüliinravi lõppu.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Nortriptüliini ei tohi kasutada koos MAO inhibiitoritega (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Suurte annuste kasutamisel tekivad tõenäoliselt südame rütmihäireid. Nimetatud kõrvaltoime võib tekkida ka olemasoleva südamehaigusega patsientidel, kes võtavad tavalisi annuseid.

Nortriptüliini kasutamisel peab ettevaatlik olema krambiseisundite, uriinipeetuse, eesnäärme hüpertroofia, hüpertüreoidismi, paranoiasümptomite ja raske maksa- või kardiovaskulaarse haiguse korral.

Väga ettevaatlik peab olema nortriptüliini manustamisel kilpnäärme ületalitlusega patsientidele või patsientidele, kes saavad kilpnäärmeravimeid, kuna võivad tekkida südame rütmihäired.

Eakad patsiendid on predisponeeritud ortostaatilise hüpotensiooni suhtes. Nortriptüliin põhjustab üldiselt vähem ortostaatilist hüpotensiooni kui teised tritsüklilised antidepressandid.

Maniakaal-depressiivse psühhooisiga patsientidel võib toimuda nihe maniakaalse faasi suunas; mania sümptomite tekkimisel tuleb nortriptüliin ära jätta.

Kui nortriptüliini kasutatakse skisofreeniaga kaasneva depressiooni korral, võivad süveneda psühhootilised sümptomid. Nortriptüliini tuleb kasutada kombinatsioonis neuroleptikumiga.

Harvaesineva silma madala eeskambri ja kambri kitsa nurga korral võib pupilli laienemise tõttu tekkida äge glaukoom.

Anesteetikumide manustamine ravi ajal tri/tetratsükliiliste antidepressantidega võib suurendada südame rütmihäirete ja hüpotensiooni riski. Võimalusel tuleb nortriptüliin mitu päeva enne operatsiooni ära jätta; kui erakorraline operatsioon on vältimatu, tuleb nortriptüliinravist informeerida anestesioologi.

Nagu on kirjeldatud teiste psühhotroopsete ravimite korral, võib nortriptüliin muuta organismi tundlikkust insuliini ja glükoosi suhtes, mistõttu võib olla vajalik antidiabeetilise ravi korrigeerimine diabeetikutel; ka depressioon ise võib mõjutada patsiendi veresuhkrusisaldust.

Tritsükliiliste antidepressantide kasutamisel koos antikoliinergiliste ravimite või neuroleptikumidega on kirjeldatud hüperpüreesiat, eriti kuuma ilmaga.

Ravi järsk katkestamine pärast ravimi pikaajalist manustamist võib põhjustada ärajäämanähtusid, nt peavalu, halba enesetunnet, unetust ja ärrituvust. Need sümptomid ei viita sõltuvusele.

#### **Suitsiid/suitsiidimõtted või kliiniline halvenemine.**

Depressioon on seotud suitsiidimõtete, enesevigastamise ja suitsiidi (suitsiidiga seotud juhtumite) suurenenud ohuga, mis püsib kuni remissiooni saabumiseni. Kuna paranemist ei pruugi ilmned a esimese paari või enama ravinädala jooksul, tuleb patsiente hoolikalt jälgida kuni paranemise ilmnemiseni. Nagu näitab kliiniline kogemus, võib paranemise algstaadiumides suitsiidioht suurened a.

Patsientidel, kellel on esinenud suitsiidiga seotud juhte või kellel esinevad suitsiidimõtted enne ravi alustamist, on teadaolevalt suurem risk suitsiidimõteteks või –katseks ning neid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Antidepressante saavate psühhiaatriliste häiretega täiskasvanute hulgas läbiviidud platseebo-kontrollitud kliiniliste uuringute meta-analüüs näitas antidepressante saavate alla 25-aastaste patsientide suitsidaalse käitumise suurenenud riski võrreldes platseeboga.

Ravikuuriga peaks kaasnema patsientide, iseäranis kõrge riskiga patsientide, põhjalik järelvalve, seda eriti ravi alguses ja annuse muutmise järel. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada vajadusest jälgida tervislikku seisundit iga võimaliku kliinilise halvenemise (kaasa arvatud uute sümptomite teke), suitsiidimõtete/suitsidaalse käitumise ja ebatavaliste muutuste suhtes käitumises ning pöörduda sellistel juhtudel koheselt arsti poole.

#### **Kasutamine lastel ja alla 18aastastel noorukitel**

Nortriptüliini (nagu teisigi tritsükliilisi antidepressante) ei tohi kasutada depressiooni raviks lastel ja alla 18aastastel noorukitel. Depressiooni uuringud selles vanusegrupis ei ole näidanud tritsükliiliste antidepressantide kasulikku toimet. Kliinilistes uuringutes esines antidepressantidega ravitud lastel ja noorukitel platseebogrupiga võrreldes rohkem suitsiidikäitumist (enesetapukatseid ja -mõtteid) ja vaenulikkust (peamiselt agressiivsust, vastanduvat käitumist ja viha). Riski ei saa välistada nortriptüliini kasutamisel. Lisaks on tritsükliilised antidepressandid seotud kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete riskiga kõigis vanusegruppides.

#### **Abiained**

Tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati. Seda ravimit ei tohi kasutada patsientidel, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, Lapp'i laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### **Farmakodünaamilised koostoimed**

### ***Koosmanustamine vastunäidustatud.***

MAO inhibiitorid (nii mitteselektiivsed kui selektiivsed A (moklobemiid) ja B (selegiliin)) – “serotoniinisündroomi” tekkimise risk (vt lõik 4.3).

### ***Koosmanustamist ei soovitata.***

*Sümpatomimeetikumid.* Nortriptüliin võib tugevdada adrenaliini, efedriini, isoprenaliini, noradrenaliini, fenüülefriini ja fenüülpropanolamiini (sisalduvad nt lokaal- ja üldanesteetikumides ning ninakinnisusevastastes preparaates) kardiovaskulaarseid toimeid.

*α-adrenoblokaatorid.* Tritsüklilised antidepressandid võivad mõjutada guanetidiini, betanidiini, reserpiini, klonidiini ja metüüldopa vererõhku langetavat toimet. Ravi ajal tritsükliliste antidepressantidega soovitatakse üle vaadata antihüpertensiivse ravi skeem.

*Antikoliinergilised ained.* Tritsüklilised antidepressandid võivad tugevdada nende ravimite poolt silmadele, kesknärvisüsteemile, sooletraktile ja kusepõiele avaldatavat toimet; ravimite samaaegselt manustamisest tuleb hoiduda paralüütilise iileuse, hüperpüreeksia jms suurenenud riski tõttu.

*QT-intervalli pikendavad ravimid,* sh antiarütmikumid, nt kinidiin, antihistamiinikumid astemisool ja terfenadiin, mõned antipsühhootikumid (eriti pimosiid ja sertindool), tsisapriid, halofantriin ja sotalool võivad koos tritsükliliste antidepressantidega manustamisel suurendada ventrikulaarse arütmia tekkevõimalust.

*Seentevastased ravimid,* nt. flukonasool ja terbinafiin, suurendavad tritsükliliste antidepressantide kontsentratsiooni seerumis ning sellega kaasnevat toksilisust. Tekkinud on minestus ja *torsade de pointes*.

### ***Koosmanustamine nõuab ettevaatust.***

*Kesknärvisüsteemi pärssivad ained.* Nortriptüliin võib potentseerida alkoholi, barbituraatide ja teiste kesknärvisüsteemi pärssivate ainete sedatiivset toimet.

### **Farmakokineetilised koostoimed.**

#### ***Teiste ravimite toime tritsükliliste antidepressantide farmakokineetikale.***

Tritsüklilised antidepressandid (sh nortriptüliin) metaboliseeruvad maksa tsütokroom P450 isoensüümi CYP2D6 poolt. CYP2D6 on polümorfne ja seda võivad inhibeerida mitmesugused psühhotroopsed jt ravimid, nt neuroleptikumid, serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (v.a tsitalopraam, mis on väga nõrk inhibiitor), β-adrenoblokaatorid ja uuemad antiarütmikumid. Nende ravimite toimel võib oluliselt väheneda tritsükliliste antidepressantide metabolism ja märkimisväärselt suurendada plasmakontsentratsioon.

Barbituraadid ja teised ensüümi indutseerijad võivad langetada tritsükliliste antidepressantide plasmataset ja vähendada nende antidepressiivset toimet.

Tsimetidiin, metüülfenidaat ja kaltsiumikanali blokaatorid suurendavad tritsükliliste antidepressantide kontsentratsiooni plasmas ja sellega kaasnevat toksilisust.

Tritsüklilised antidepressandid ja neuroleptikumid inhibeerivad teineteise metabolismi; selle tagajärjeks võib olla krambiläve alanemine ja krampide teke. Vajalik võib olla nende ravimite annuste korrigeerimine.

Seentevastased ravimid nagu flukonasool ja terbinafiin suurendavad amitriptüliini ja nortriptüliini kontsentratsiooni seerumis.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus.

Nortriptüliini tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui oodatav kasu patsiendile ületab teoreetilise ohu lootele.

Tritsükliiliste antidepressantide suurte annuste kasutamine raseduse viimasel trimestril võib viia närvisüsteemi ja käitumishäirete tekkimiseni vastündinul.

Vastsündinutel on kirjeldatud ainult letargiat amitriptüliini ja uriinipeetust nortriptüliini (amitriptüliini metaboliit) manustamisel rasedatele kuni sünnituseni.

### Imetamine.

Kuna nortriptüliin eritub rinnapiima vähe, ei ole terapeutiliste annuste kasutamisel toime imikule tõenäoline: lapseni jõudev annus moodustab u 2% ema annusest (mg/kg baasil).

Rinnaga toitmist võib nortriptüliinravi ajal vajadusel jätkata, kuid imikut tuleb hoolikalt jälgida, eriti esimese 4 nädala jooksul pärast sündi.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Nortriptüliinil puudub oluline sedatiivne toime.

Kuid patsientidel, kes saavad psühhotroopset ravi, võib väheneda tähelepanu- ja keskendumisvõime, mis võib mõjutada nende sõidukijuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Nortriptüliin põhjustab sarnaseid kõrvaltoimeid teiste tsükliiliste antidepressantidega. Mõned allpool nimetatud kõrvaltoimetest, nt peavalu, treemor, keskendumisraskused, suukuivus, kõhukinnisus ja libiido vähenemine võivad olla ka depressiooni sümptomiteks ja taanduvad tavaliselt koos depressiivsete seisundite paranemisega.

Alljärgnevalt on kõrvaltoimed loetletud MedDRA organsüsteemi klassi / eelistatud termini järgi.

Kõrvaltoimete esinemissagedus: väga sage (>1/10), sage (>1/100, <1/10), aeg-ajalt (>1/1000, <1/100), harv (>1/10000, <1/1000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)..

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Eelistatud termin
Vere ja lümfisüsteemi häired	Harv (>1/10000, <1/1000)	Luuüdi depressioon, agranulotsütoos, leukopeenia, eosinofiilia, trombotsütopeenia.
Ainevahetus- ja toitumishäired	Harv (>1/10000, <1/1000)	Söögiisu langus.
Psühhiaatrilised häired	Sage (>1/100, <1/10)	Segasusseisund, libiido langus.
	Aeg-ajalt (>1/1000, <1/100)	Hüpomaania, maania, ärevus, unetus, hirmuunenäod
	Harv (>1/10000, <1/1000)	Deliirium (eakatel patsientidel), hallutsinatsioonid (skisofreeniaga patsientidel).
	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)	Suitsiidimõtted ja suitsidaalne käitumine <sup>1</sup>
Närvisüsteemi häired	Väga sage (>1/10)	Treemor, peeringlus, peavalu.
	Sage (>1/100, <1/10)	Tähelepanuhäired, maitsehäired. paresteesia, ataksia.
	Aeg-ajalt (>1/1000, <1/100)	Krambid.

Silma kahjustused	Väga sage (>1/10)	Akommodatsioonihäired.
	Sage (>1/100, <1/10)	Müdüriaas.
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt (>1/1000, <1/100)	Kohin kõrvus.
Südame häired	Väga sage (>1/10)	Südamepekslemine, tahhükardia
	Sage (>1/100, <1/10)	Atrioventrikulaarne blokaad, Hisi kimbu blokaad.
	Harv (>1/10000, <1/1000)	Südame rütmihäired.
Vaskulaarsed häired	Sage (>1/100, <1/10)	Ortostaatiline hüpotensioon.
	Aeg-ajalt (>1/1000, <1/100)	Hüpertensioon
Seedetrakti häired	Väga sage (>1/10)	Suukuivus, kõhukinnisus, iiveldus.
	Aeg-ajalt (>1/1000, <1/100)	Kõhulahtisus, oksendamine, keele turse.
	Harv (>1/10000, <1/1000)	Süljenäärmete suurenemine, paralüütiline iileus.
Maksa ja sapiteede häired	Harv (>1/10000, <1/1000)	Ikterus.
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage (>1/10)	Suurenenud higistamine.
	Aeg-ajalt (>1/1000, <1/100)	Lööve, urtikaaria, näo turse.
	Harv (>1/10000, <1/1000)	Alopeetsia, valgustundlikkusreaktsioonid.
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt (>1/1000, <1/100)	Uriinipeetus.
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage (>1/100, <1/10)	Erektsioonihäired
	Harv (>1/10000, <1/1000)	Günekomastia.
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage (>1/100, <1/10)	Väsimus.
	Harv (>1/10000, <1/1000)	Palavik.
Uuringud	Sage (>1/100, <1/10)	Kehakaalu suurenemine. Muutused elektrokardiogrammis: QT-intervalli pikenemine, QRS-kompleksi laienemine.
	Aeg-ajalt (>1/1000, <1/100)	Silmasisese rõhu tõus.
	Harv (>1/10000, <1/1000)	Kehakaalulangus. Kõrvalekalded maksafunktsiooni testides: alkaalse fosfataasi ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.

<sup>1</sup> Noritreenravi ajal või peatselt pärast ravi lõpetamist on teatatud suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise juhtudest (vt lõik 4.4)

Epidemioloogilised uuringud, mis viidi peamiselt läbi patsientide hulgas vanusega 50 aastat ja enam, näitavad suurenenud luumurdude riski patsientidel, kes tarvitavad SSRIid ja TCAid. Riski mehhanism on tundmata.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riiklikku teavitamissüsteemi Ravimiameti kodulehe [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid.

Sümptomid võivad tekkida aeglaselt ja hiilivalt või järsku ja ootamatult. Esimeste tundide jooksul esineb unisust või rahutust, agiteeritust ja hallutsinatsioone. Antikoliinergilised toimed: müdriaas, tahhükardia, uriinipeetus, limaskestade kuivus, soolemotoorika nõrgenemine. Krambid. Palavik. Järsku tekkiv kesknärvisüsteemi pidurdus. Teadvusehäired kuni koomani. Hingamisdepressioon. Kardiaalised sümptomid: südame rütmihäired (ventrikulaarsed tahhüarütmiaid, *torsade de pointes*, vatsakeste fibrillatsioon). EKG leiule on iseloomulik PR-intervalli pikenemine, QRS-kompleksi laienemine, QT-intervalli pikenemine, T-saki lamendumine või inversioon, ST-segmeni depressioon ning erineva raskusega südameblokaad, mis progresseerub südameseiskuseni. Tavaliselt esineb seos QRS-kompleksi laienemise astme ja mürgistuse raskuse vahel pärast ägedat üleannustamist. Südamepuudulikkus, vererõhu langus, kardiogeenne šokk. Metaboolne atsidoos, hüpokaleemia. Teadvuse taastumisel võivad uuesti tekkida segasus, agiteeritus ning hallutsinatsioonid ja ataksia.

### Ravi.

Hospitaliseerimine (intensiivravi osakond). Ravi on sümptomaatiline ja toetav. Maoloputust võib teha ka juhul, kui ravimi sissevõtmisest on rohkem aega möödunud, samuti võib manustada aktiivsütt. Hoolikas jälgimine on vajalik isegi komplitseerumata näivatel juhtudel. Teadvuse seisundi, pulsisageduse, vererõhu ja hingamissageduse jälgimine. Seerumi elektrolüütide ja veregaaside sageda kontroll. Vajadusel intubeerimine ja juhitud hingamine. Pidev südame-tegevuse (EKG) jälgimine on soovitatav 3...5 päeva jooksul. Laia QRS-kompleksi, südamepuudulikkuse ja ventrikulaarsete arütmiate puhul võib aidata vere pH alkaliseerimine (bikarbonaadi manustamine või mõõdukas hüperventilatsioon) ja hüpertoonilise naatriumkloriidilahuse (100...200 mmol Na<sup>+</sup>) kiire infusioon. Kasutada võib tavalisi antiarütmikume, nt ventrikulaarsete arütmiate puhul lidokaiini 50...100 mg (1...1,5 mg/kg) i.v., seejärel 1...3 mg/min veeniinfusiooni teel. Vajadusel kardioversioon, defibrillatsioon. Vereringe puudulikkuse korral manustada plasmaasendajaid ja rasketel juhtudel dobutamiini – infusiooni kiirus alguses 2...3 µg/kg/min, annuse suurendamine sõltub ravivastusest. Rahutuse ja krampide raviks võib kasutada diasepaami.

Reaktsioon üleannustamisele on individuaalselt erinev.

Lastel tekivad kergemini südamekahjustus ja krambid.

Täiskasvanutel on üle 500 mg annuste manustamine viinud keskmise raskusega ja raske mürgistuse tekkeni ning alla 1000 mg annuste manustamine lõppenud surmaga.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp:

Antidepressandid, mitteselektiivsed monoamiini tagasihaarde inhibiitorid (tritsükliline antidepressant), ATC-kood. N06AA10.

### Toimemehhanism.

Nortriptüliin on tritsükliline antidepressant. Nortriptüliin (sekundaarne amiin) on ka amitriptüliini aktiivne põhimetaboliit ning erinevalt viimasest inhibeerib nortriptüliin tugevamalt noradrenaliini kui serotoniini tagasihaaret. Nortriptüliinil on nõrgem kolinoblokeeriv toime kui amitriptüliinil, kuid suhteliselt tugev histaminoblokeeriv toime. Nortriptüliin potentseerib katehoolamiinide toimet.

Kiirete silmaliigutuste ehk REM-une pärssimist loetakse antidepressiivse toime prognoosijaks.

Tritsüklilised antidepressandid, samuti serotoniini tagasihaarde inhibiitorid ja MAO inhibiitorid pärsivad REM-und ning suurendavad sügava aeglase lainetega une osakaalu.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus.

Nortriptüliin tõstab patoloogiliselt alanenud meeleolu, mistõttu seda kasutatakse depressiivsete seisundite ravis. Tsentraalse stimuleeriva toime tõttu on nortriptüliin eelistatav depressiooni korral, millega kaasneb pidurdus, apaatia ja initsiatiivipuudus. Ravimi antidepressiivne toime avaldub tavaliselt 2...4 nädalat pärast ravi alustamist, stimuleeriv toime algab kiiremini. Tritsükliliste antidepressantide seas on nortriptüliini puhul eriti väike risk ortostaatiliste muutuste tekkeks.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine.

Suukaudse manustamise järgselt saavutatakse maksimaalne kontsentratsioon plasmas u 5 tunni pärast ( $T_{max}=5,5\pm 1,9$  tundi; vahemik 4,0...8,8 tundi). Keskmine absoluutne biosaadavus on 51% ( $F_{abs}=0,51\pm 0,05$ ; vahemik 0,46...0,59).

### Jaotumine.

Jaotusruumala ( $V_d$ ) $_{\beta}$  pärast intravenooset manustamist on  $1633\pm 268$  l; vahemik 1460...2030 l ( $21\pm 4$  l/kg). Seonduvus plasmavalkudega on u 93%. Nortriptüliin läbib platsentaarbarjääri.

### Biotransformatsioon.

Nortriptüliin metaboliseerub demetüülimise ja hüdroksüülimise teel, millele järgneb konjugatsioon glükuroonhappega. Metabolismi iseloomustab geneetiline polümorfism (CYP2D6). Aktiivseks põhimetaboliidiks on 10-hüdroksünortriptüliin, mis eksisteerib nii cis- kui trans-vormina, millest organismis on ülekaalus trans-vorm. Teatud määral moodustub ka N-demetüül-nortriptüliin. Metaboliitidel on sarnane, kuid mõnevõrra nõrgem toime kui nortriptüliinil. Trans-10-hüdroksünortriptüliin on tugevam toimega kui cis-vorm. Plasmas on ülekaalus 10-hüdroksünortriptüliin, kuid enamik metaboliite konjugeeritakse.

### Eritumine.

Nortriptüliini eliminatsiooni poolväärtusaeg ( $T_{1/2\beta}$ ) pärast suukaudset manustamist on u 26 tundi ( $25,5\pm 7,9$  tundi; vahemik 16...38 tundi). Keskmine süsteemne kliirens ( $Cl_s$ ) on  $30,6\pm 6,9$  l/h; vahemik 18,6...39,6 l/h.

Nortriptüliin eritub peamiselt uriiniga. Muutumatul kujul leidub nortriptüliini uriinis vähesel määral (u 2%).

Nortriptüliin eritub väikestes kogustes rinnapiima. Kontsentratsioonide suhe rinnapiimas ja plasmas on 1:2. Imikuni jõuab keskmiselt 2% ema annusest (mg/kg baasil).

Ravimi püsiv plasmakontsentratsioon saavutatakse enamikel patsientidel 1 nädala jooksul.

### Eakad patsiendid.

Eakatel patsientidel on aeglasema metabolismi tõttu ravimi poolväärtusaeg pikenenud ja kliirens vähenenud.

### Maksafunktsiooni häired.

Teatud raskusega maksakahjustus võib aeglustada ravimi metaboliseerumist, mille tulemuseks on ravimi kõrgemad plasmakontsentratsioonid.

### Neerufunktsiooni häired.

Neerupuudulikkus ei mõjuta ravimi kineetikat.

### Polümorfism.

Metabolismi iseloomustab geneetiline polümorfism (CYP2D6).

### Farmakokineetilised / farmakodünaamilised toimed.



Terapeutiline plasmakontsentratsioon endogeense depressiooni korral on 50...140 ng/ml ( $\approx$ 190...530 nmol/l). Kontsentratsioone üle 170...200 ng/ml seostatakse südame erutusjuhtehäirete – QRS-kompleksi laienemise ja atrioventrikulaarse blokaadi – suurenenud riskiga.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed.**

#### Äge toksilisus.

Tritsüklilistel antidepressantidel (sh nortriptüliinil) on kõrge ägeda mürgistuse potentsiaal. Rottidel oli nortriptüliinvesinikkloriidi LD<sub>50</sub> 502 mg/kg p.o.

Nortriptüliini on kliiniliselt kasutatud alates 1963. aastast.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### *Tableti sisu*

Maisitärklis

Laktoosmonohüdraat

Kopovidoon

Glütserool (85%)

Mikrokristalliline tselluloos

Talk

Magneesiumstearaat.

#### *Tableti kate*

Hüpromelloos 5,

Makrogool 6000.

Värvaine: Titaandioksiid (E 171).

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

Kõlblikkusaeg on märgitud ravimi pakendile.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

25 mg: 100 tk polüpropüleenpakendis või kõrgtihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelis.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

H.Lundbeck A/S

Ottliavej 9

DK-2500 Valby  
Taani

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

Noritren 25 mg: 228198

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

24.03.1993/28.10.2013

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud novembris 2013