

Nortrilen® Dragees 10/25 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nortrilen® Dragees 10 mg, überzogene Tabletten
 Nortrilen® Dragees 25 mg, überzogene Tabletten

Wirkstoff: Nortriptylinhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nortrilen® Dragees 10 mg:

Jede überzogene Tablette enthält 10 mg Nortriptylinhydrochlorid.

Nortrilen® Dragees 25 mg:

Jede überzogene Tablette enthält 25 mg Nortriptylinhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat, Stärkehydrolysat (Wassergehalt max. 30 %), Sucrose (Saccharose), Gelborange S (E 110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette

Nortrilen® Dragees 10 mg:

Hellgelbe, runde überzogene Tabletten

Nortrilen® Dragees 25 mg:

Gelbe, runde überzogene Tabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Depressive Zustandsbilder jeder Ätiologie, vor allem, wenn sie durch vitale Hemmung und Antriebsverarmung gekennzeichnet sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Darreichungsform, Dosierung und Dauer der Anwendung müssen der individuellen Reaktionslage, dem Indikationsgebiet und der Schwere der Erkrankung angepasst werden. Hier gelten die Grundsätze, dass zwar bei einem Ansprechen des Patienten die Dosis so klein wie möglich gehalten werden sollte, dass auf der anderen Seite aber bei einem Nichtansprechen der zur Verfügung stehende Dosierungsbereich ausgenutzt werden sollte.

Nortrilen® Dragees 10 mg:

2–3-mal 1–2 Nortrilen® Dragees 10 mg täglich (= 20–60 mg).

Nortrilen® Dragees 25 mg:

In der Regel 2–3-mal täglich 1–2 Nortrilen® Dragees 25 mg (= 50–150 mg). In besonders schweren Fällen, bei stationärer Behandlung bis 3-mal 3 Nortrilen® Dragees 25 mg (bis 225 mg) täglich.

Ältere Patienten benötigen oft eine deutlich geringere Dosis und zeigen häufig schon bei der Hälfte der üblichen Tagesdosen einen zufriedenstellenden Behandlungseffekt.

Auch bei geschwächten Patienten und Patienten mit zerebralen oder kardialen Schädigungen sowie bei Kreislauf- und Atemschwäche oder bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist eine Dosisreduktion von Nortriptylinhydrochlorid angezeigt.

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)

Nortrilen® sollte nicht zur Behandlung von Depressionen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Nortrilen® Dragees 10 mg bzw. 25 mg sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen.

Die Einleitung der Therapie ist durch schrittweise Dosissteigerung und die Beendigung der Therapie durch langsame Verringerung der Dosis vorzunehmen.

Dauer der Anwendung

Mit dem Einsetzen der stimmungsaufhellenden bzw. depressionslösenden Wirkung ist in der Regel erst nach 1 bis 3 Wochen zu rechnen. Die mittlere Dauer einer Behandlungsperiode bis zur Remission der Symptomatik beträgt im Allgemeinen mindestens 4 bis 6 Wochen.

Bei endogenen Depressionen soll nach Rückbildung der depressiven Symptomatik die Behandlung eventuell mit einer reduzierten (ambulant) Dosis zur Remissionsstabilisierung für 4 bis 6 Monate weitergeführt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Gelborange S oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- gleichzeitige Behandlung mit Monoaminoxidase (MAO) -Hemmern (siehe Abschnitt 4.5),
- akute Intoxikation mit zentraldämpfenden Pharmaka (wie z. B. Schlafmittel, Analgetika und Psychopharmaka) sowie Alkohol,
- akutes Harnverhalten,
- akutes Delir,
- unbehandeltes Engwinkelglaukom,
- Prostatahypertrophie mit Restharnbildung,
- Pylorusstenose,
- paralytischer Ileus.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nortriptylin darf nur unter Berücksichtigung aller notwendigen Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden bei:

- Prostatahypertrophie ohne Restharnbildung,
- schweren Leberschäden,
- erhöhter Krampfbereitschaft,
- paranoiden Symptomen,
- Störungen der Blutbildung,
- Hyperthyreose,
- Hypokaliämie,
- Bradykardie,
- angeborenem langen QT-Syndrom oder anderen klinisch signifikanten kardialen Störungen (insbesondere Myokardinfarkt, koronare Herzkrankheit, Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien). Hierbei sollten Patienten mit vorbestehendem AV-Block I. Grades oder anderen Erregungsleitungsstörungen nur unter engmaschigen EKG-Kontrollen, Patienten mit vorbestehenden höhergradigen AV-Blockierungen oder diffusen supraventrikulären oder ventrikulären Erregungs-

leitungsstörungen möglichst nicht mit Nortriptylin behandelt werden.

- gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall im EKG verlängern oder eine Hypokaliämie hervorrufen können (siehe Abschnitt 4.5).

Warnhinweise:

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen kann.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Bei der Behandlung schwer depressiver Patienten ist grundsätzlich zu berücksichtigen, dass das Risiko eines Suizids mit zum Krankheitsbild gehört und trotz Behandlung bis zum Eintritt einer relevanten Symptomremission fortbesteht. Solche Patienten bedürfen in der initialen Therapiephase einer sorgfältigen Überwachung, ggf. einer stationären Behandlung.

Aufgrund der erheblichen Toxizität des Nortriptylins steht dem Patienten im Bedarf für 1 bis 2 Wochen schon eine potentiell letale Dosis zur Verfügung. Dies sollte besonders bei der Verordnung an suizidgefährdete depressive Patienten bedacht werden. In diesen Fällen sollte nur die kleinstmögliche Menge Nortriptylin rezeptiert werden.

Beim Auftreten einer manischen Verstimmung ist dagegen Nortriptylin sofort abzusetzen. Das gleiche gilt für das Auftreten akut produktiver Symptome bei der Be-

Nortrilen® Dragees 10/25 mg



handlung depressiver Syndrome im Verlauf schizophrener Erkrankungen.

Dem jeweiligen Risiko entsprechend (Auftrittswahrscheinlichkeit der Nebenwirkung und Risikolage des Patienten) sind in regelmäßigen Abständen Kontrollen von Blutdruck, EKG, Blutbild, Leberfunktion und ggf. EEG vorzunehmen. Eine bestehende Hypokaliämie ist vor Behandlungsbeginn auszugleichen.

Die gleichzeitige Anwendung von Anästhetika (z. B. Halothan) kann das Risiko für Arrhythmien und Hypotension verstärken; daher sollte Nortriptylin einige Tage vor geplanten operativen Eingriffen abgesetzt werden. In Notfällen sollte der Anästhesist von der Medikation mit Nortriptylin unterrichtet werden.

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)

Nortrilen® Dragees sollte nicht zur Behandlung von Depressionen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. In Studien zur Behandlung von Depressionen in dieser Altersgruppe zeigten trizyklische Antidepressiva keinen therapeutischen Nutzen. Studien mit anderen Antidepressiva (SSRI, SNRI) haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von suizidalem Verhalten, Selbstschädigung und feindseligem Verhalten im Zusammenhang mit der Anwendung dieser Wirkstoffe gezeigt. Diese Risiken können für Nortriptylin nicht ausgeschlossen werden. Außerdem ist Nortriptylin in allen Altersgruppen mit einem Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen verbunden. Darüber hinaus liegen keine Daten zur Sicherheit bei Langzeitanwendung bei Kindern und Jugendlichen bezüglich Wachstum, Reifung sowie zur kognitiven Entwicklung und Verhaltensentwicklung vor (siehe auch Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten und bei Patienten mit einem hirnorganischen Psychosyndrom ist die mögliche Provokation eines pharmakogenen Delirs zu bedenken. Unter der Therapie mit Nortriptylin kann, besonders bei älteren Patienten, eine orthostatische Hypotension auftreten, wenn auch weniger ausgeprägt als bei anderen trizyklischen Antidepressiva.

Krampfanfälle

Nortriptylin kann die Krampfschwelle erniedrigen. Daher kann es bei erhöhter Anfälligkeit (z. B. Entzugssyndrom nach abruptem Absetzen von Benzodiazepinen oder Barbituraten) vermehrt zu Krampfanfällen kommen.

Erkrankungen der Schilddrüse

Bei Vorliegen einer Hyperthyreose oder gleichzeitiger medikamentöser Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen sollte Nortriptylin mit großer Vorsicht angewendet werden, da kardiale Rhythmusstörungen auftreten können.

Erkrankungen des Auges

Bei Patienten mit einer abgeflachten Vorderkammer und engem Kammerwinkel kann aufgrund einer induzierten Pupillenerweiterung ein akutes Engwinkelglaukom auftreten.

Diabetes

Wie auch andere Psychopharmaka kann Nortriptylin den Insulin- und Glukosespiegel beeinflussen. Bei Patienten mit erhöhtem Blutzuckerspiegel kann eine Anpassung der antidiabetischen Therapie notwendig sein, zudem kann die depressive Erkrankung selbst die Glukosespiegel beeinflussen.

Absetzsymptome

Die plötzliche Beendigung der Medikation nach einem längeren Therapiezeitraum kann zu Absetzsymptomen wie Kopfschmerzen, Schwäche, Schlaflosigkeit und Reizbarkeit führen. Diese Beschwerden weisen nicht auf eine Abhängigkeit hin.

Warnhinweise zu bestimmten sonstigen Bestandteilen

– Lactose, Glucose und Sucrose: Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Fructose-Intoleranz, Lactase-Mangel, Saccharase-Isomaltase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Nortrilen® Dragees nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

MAO-Hemmer

MAO-Hemmer vom irreversiblen Hemmtyp müssen 14 Tage und Moclobemid (reversibler MAO-Hemmer) mindestens einen Tag vor Beginn der Therapie mit Nortriptylin in jedem Fall abgesetzt werden. Andernfalls muss mit schweren Nebenwirkungen wie Erregung, Delir, Koma, Hyperpyrexie, Krampfanfällen und starken Blutdruckschwankungen gerechnet werden (siehe auch Abschnitt 4.3).

Eine Behandlung mit MAO-Hemmern kann 14 Tage nach Absetzen von Nortriptylin begonnen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Nortriptylin und MAO-Hemmern kann zum Auftreten eines Serotonin-Syndroms führen (typischer Symptomkomplex: Agitation, Verwirrung, Tremor, Myoklonus und Hyperthermie).

Zentraldämpfende Substanzen

Die Wirkung von Alkohol und die Wirkung anderer zentraldämpfend wirkender Pharmaka (wie z. B. Barbiturate, Schlafmittel, Analgetika und Psychopharmaka) können bei gleichzeitiger Einnahme von Nortriptylin verstärkt werden (siehe auch Abschnitt 4.3).

Anticholinergika

Bei gleichzeitiger Verabreichung anderer Substanzen, die auch anticholinerg wirken, ist mit einer Verstärkung peripherer und zentraler Effekte (insbesondere Delir) zu rechnen. Eine Wirkung von Anticholinergika auf Auge, zentrales Nervensystem, Blase sowie das Verdauungssystem ist möglich. Die gleichzeitige Anwendung sollte daher vermieden werden, da das Risiko für Nebenwirkungen wie z. B. paralytischen Ileus oder Hyperpyrexie (vornehmlich bei warmem Wetter) erhöht ist.

Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs)

Bei gleichzeitiger Gabe von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern sowie anderen, über das hepatische CYP2D6 System me-

tabolisierten Substanzen (z. B. Carbamazepin, Phenothiazin, Propafenon) kann es zu einer deutlichen Erhöhung vorher stabiler Plasmakonzentrationen von Nortriptylin kommen. Gegebenenfalls ist die Dosis zu reduzieren.

Sympathomimetika

Nortriptylin kann kardiovaskuläre Effekte von sympathomimetischen Wirkstoffen (Adrenalin, Ephedrin, Isoprenalin, Noradrenalin, Phenylephrin, Phenylpropanolamin) verstärken und sollte daher nicht gleichzeitig angewendet werden. Diese Wirkstoffe können in Lokalanästhetika, Anästhetika zur Vollnarkose sowie Arzneimitteln zur topischen Anwendung in der Nase enthalten sein.

Orale Antikoagulantien

Nortriptylin kann die Wirkung oraler Antikoagulantien (Cumarin-Derivate z. B. Warfarin) beeinflussen. Bei gleichzeitiger Einnahme ist eine fortlaufende Kontrolle der Blutgerinnungswerte erforderlich.

Antihistamine

Antihistamine können Nebenwirkungen wie z. B. sedative Effekte verstärken.

Antihypertensiva

Nortriptylin kann die Wirksamkeit von Antihypertensiva wie Guanethidin, Betanidin, Reserpin, Methyldopa und Clonidin abschwächen, mit der Gefahr einer Rebound-Hypertension bei mit Clonidin behandelten Patienten. Es ist ratsam, die gesamte antihypertensive Medikation unter Therapie mit trizyklischen Antidepressiva dahingehend zu überprüfen.

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern (wie Antiarrhythmika Klasse Ia [z. B. Chinidin] oder III, Antibiotika, Malaria-Mittel [z. B. Halofantrin], Antihistaminika [z. B. Astemizol, Terfenadin], Neuroleptika [z. B. Pimozid, Sertindol], Cisaprid oder Sotalol), die zu einer Hypokaliämie führen (z. B. bestimmte Diuretika) oder die Plasmakonzentration von Nortriptylin erhöhen können (siehe unten) ist zu vermeiden.

Unter der Behandlung mit bestimmten Antimykotika (z. B. Fluconazol, Terbinafin) sind Fälle von Synkopen und Torsades de Pointes aufgetreten.

Mittel, die den hepatischen Abbau von Nortriptylin hemmen können (z. B. MAO-Hemmer, Imidazol-Antimykotika), andere Antimykotika (z. B. Fluconazol, Terbinafin), Antiepileptika (z. B. Valproinsäure, Phenytoin) sowie Omeprazol können zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Nortriptylin führen, während andere Antimykotika (z. B. Griseofulvin) sowie Antacida, orale Kontrazeptiva, Rifampicin oder Johanniskraut zu einer Senkung der Plasmakonzentration von Nortriptylin führen können.

Nortriptylin kann die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin und oralen Antidiabetika verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft Zur Anwendung von Nortriptylin in der Schwangerschaft liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Es

liegen keine hinreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Nortriptylin sollte während der Schwangerschaft, insbesondere im ersten sowie im letzten Trimenon nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist dringend erforderlich. Nach Gabe höherer Dosierungen von Antidepressiva vor der Geburt wurden beim Neugeborenen Entzugserscheinungen in Form von Störungen der Herz- und Atemfunktion, Harn- und Stuhlentleerung sowie Unruhe beobachtet.

Stillzeit

Nortriptylin und seine Metabolite gehen in die Muttermilch über (Milch/Plasma-Ratio ca. 1). Daher sollte es nicht während der Stillzeit

eingenommen werden. Bei zwingender Indikation sollte abgestellt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch und besonders in den ersten Tagen der Therapie kann Nortriptylin die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenhang mit Alkohol oder anderen zentral wirksamen Arzneimitteln. Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, die Bedienung von Maschinen oder sonstige gefährvolle Tätigkeiten zumindest während der ersten Tage der Behandlung unterbleiben.

Die Entscheidung in jedem Einzelfall trifft der behandelnde Arzt unter Berücksichti-

gung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000 oder unbekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar))

Siehe Tabelle

Nortriptylin kann das QT-Intervall im EKG verlängern; sehr selten sind Torsades de Pointes aufgetreten. In diesen Fällen ist die Behandlung mit Nortriptylin abzubrechen.

In epidemiologischen Studien, die hauptsächlich mit Patienten durchgeführt wur-

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Knochenmarksdepression, Agranulozytose, Blutbildveränderungen (insbes. Leukopenie), Eosinophilie, Thrombozytopenie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Verminderter Appetit	
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrheitszustände, verminderte Libido	Hypomanie, Manie, Angst, Schlaflosigkeit, Alpträume	Delirante Syndrome (insbes. bei älteren Patienten), Halluzination (bei schizophrenen Patienten)	suizidale Gedanken, suizidales Verhalten ¹
Erkrankungen des Nervensystems	Tremor, Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen	Aufmerksamkeitsstörungen, innere Unruhe, Dysgeusie, Parästhesie, Ataxie	Zerebrale Krampfanfälle, Schlafstörungen, Polyneuropathien	motorische Störungen (Akathisie, Dyskinesien)	
Augenerkrankungen	Akkommodationsstörungen	Mydriasis	Glaukomanfälle		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus		
Herzerkrankungen	Palpitationen, Tachykardie	Kardiale Erregungsleitungsstörungen, atrioventrikulärer Block, Rechts- oder Linksschenkelblock	Verstärkung einer bestehenden Herzinsuffizienz	Arrhythmie	
Gefäßerkrankungen		Hypotension, orthostatische Dysregulation	Hypertension, Kollapszustände		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Verstopfte Nase				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit, Obstipation, Übelkeit		Gastrointestinale Beschwerden (Durchfall, Erbrechen), Zungenschwellung	Vergrößerung der Speicheldrüse, paralytischer Ileus	
Leber- und Gallenerkrankungen			Leberfunktionsstörungen (z.B. cholestatische Hepatose)	Ikterus	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

Nortrilen® Dragees 10/25 mg



Fortsetzung der Tabelle

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Schwitzen	Hautausschläge	Allergische Reaktionen (besonders der Haut), Urtikaria, Gesichtsoedem	Haarausfall, Photosensibilität	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Miktionsstörungen	Harnretention		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Sexuelle Funktionsstörungen	Galaktorrhoe	Gynäkomastie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit	Durstgefühl		Pyrexie	
Untersuchungen		Gewichtszunahme, EKG-Veränderungen, Verlängerung der QT-Zeit, Verlängerung des QRS-Komplexes	Intraokuläre Druckerhöhung	Gewichtsabnahme, nicht normale Befunde im Leberfunktionstest, Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Blut, meist passagerer Anstieg der Leberenzymaktivitäten (insbes. Transaminasen)	

¹ Fälle von suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten während der Therapie mit Nortriptylin oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

den, die 50 Jahre oder älter waren, wurde bei denen, die mit Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) oder Tricyclischen Antidepressiva (TCA) behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Knochenbrüchen beobachtet. Der Mechanismus, der zu diesem Risiko führt, ist nicht bekannt.

Gelborange S (E 110) kann allergische Reaktionen einschließlich Asthma, insbesondere bei Personen, die gegen Acetylsalicylsäure allergisch sind, hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Abt. Pharmakovigilanz Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 D-53175 Bonn Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nortriptylin zeichnet sich durch eine erhebliche akute Toxizität aus. Die minimale für den Menschen tödliche Dosis beträgt 10 bis 20 mg pro kg Körpergewicht, jedoch sind größere Dosen bei schnell einsetzender und geeigneter Behandlung überlebt worden. Kinder und Kleinkinder reagieren besonders empfindlich.

Symptome der Intoxikation

Die Symptome können langsam, aber auch abrupt und überraschend auftreten. Die ersten Stunden sind gekennzeichnet durch Somnolenz oder Erregung und Halluzinationen. Kennzeichnend sind anticholinerge

Symptome wie Mydriasis, Tachykardie, Harnretention, trockene Schleimhäute und verminderte Darmtätigkeit sowie Krampfanfälle, Fieber und plötzliche Minderung der Vigilanz.

Lebensbedrohende Intoxikationen mit Nortriptylin betreffen das ZNS (Verwirrung, Übererregungszustände mit Tremor, Hyperreflexie, Spontan-Babinski und Muskelzuckungen bis hin zu tonisch-klonischen Krampfanfällen; Bewusstseinsstrübung bis zum Koma; Atemstillstand) und das Herzkreislauf-System (Hypotonie; Tachykardie; EKG-Veränderungen wie PQ-, QT-Intervallverlängerung, Torsades de Pointes, AV-Block II. und III. Grades, Verbreiterung von QRS, Verlängerung von PR und Abflachung von ST bzw. T; T-Inversion, ventrikuläre Arrhythmien) bis zum Herzstillstand. Die Verbreiterung des QRS-Komplexes korreliert in der Regel gut mit dem Grad der Toxizität nach akuter Überdosierung. Metabolische Azidose, Hypokaliämie, Herzversagen, Hypotension und kardiogener Schock können auftreten.

Auch zum Zeitpunkt des Wiedererwachens können erneut Verwirrung, Agitation, Halluzination und Ataxie auftreten.

Kinder und Jugendliche

Kinder sind besonders empfindlich bezüglich Kardiotoxizität und Krampfanfällen.

Therapie von Intoxikationen

So rasch wie möglich ist eine symptomatische intensivmedizinische Behandlung einzuleiten. Magenspülungen, gefolgt von wiederholten Gaben von Aktivkohle, sind meist aussichtsreich. Hämodialyse und Hämo-perfusion sind nur innerhalb weniger Stunden nach Einnahme indiziert und auch dann von unsicherem Wert. Alkalisierung des Plasmas mit Natriumbikarbonat bzw. -laktat hat sich auch in der Behandlung der kardialen Komplikationen gut bewährt.

Auch in scheinbar unkomplizierten Fällen sollte engmaschig überwacht werden. Es besteht eine erhebliche individuelle Variabilität in der Reaktion auf Überdosierungen. Physostigmin kann verschiedene zentrale Intoxikationssymptome (Delir, Koma, Myoklonus, extrapyramidale Symptome) schnell und erfolgreich durchbrechen. Auch bei Intoxikationen mit tachykarden Rhythmusstörungen, die häufig mit ventrikulären Extrasystolen und/oder Erregungsleitungsstörungen (Schenkelblock, QRS-Verbreiterung, AV-Block) auftreten, eignet sich Physostigmin. Unter intensivmedizinischer Überwachung (EKG-Kontrolle) werden 2 bis maximal 8 mg Physostigmin/h infundiert. Leitsymptome sind die Herzfrequenz und der QRS-Komplex. Vorsicht bei Hypotonie. Bei Überdosierung mit Physostigmin (Eliminationshalbwertszeit 20–40 Min.) ist Atropin das Mittel der Wahl. 0,5 mg Atropin antagonisieren etwa 1 mg Physostigmin.

Eine klinisch-toxikologische Untersuchung von Blut bzw. Plasma, Urin und erster Magenspülflüssigkeit wird empfohlen. Kontinuierliches EKG-Monitoring und Kontrolle der kardialen Funktion sollte über 3–5 Tage durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva, nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer.

ATC-Code: N06AA10

Wirkmechanismus

Nortriptylin ist eine psychotrope Substanz aus der Klasse der trizyklischen Antidepressiva mit geringer sedierender Wirkungskomponente. Darüber hinaus zeigt Nortriptylin eine starke Hemmwirkung auf die neuronale Aufnahme von Noradrenalin und eine geringer ausgeprägte Hemmwirkung

Nortrilen® Dragees 10/25 mg

kung auf die neuronale Aufnahme von Serotonin sowie antagonistische Eigenschaften an m-Cholinrezeptoren (M_1 und M_2), an Histaminrezeptoren (H_1 stärker als H_2). Nortriptylin ist in fast allen verhaltenspharmakologischen und den meisten biochemisch-pharmakologischen Experimenten aktiv, die derzeit als Modelle bei der Suche von antidepressiv wirkenden Substanzen benutzt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Biotransformation

Nortriptylin wird hauptsächlich oxidativ biotransformiert, wobei als Primärmetabolit 10-Hydroxy-Nortriptylin entsteht. Der Plasmaspiegel dieses Metaboliten erreicht etwa das 1- bis 2fache des Nortriptylins (bzw. das bis zu 3fache bei älteren Patienten). Neben 10-Hydroxy-Nortriptylin und seinem Glukuronid wurden acht weitere Biotransformationsprodukte nachgewiesen, darunter als wichtigstes das Glukuronsäurekonjugat des 10-Hydroxy-Desmethyl-Nortriptylins. Unveränderte Substanz wird nur in geringer Menge im Urin wiedergefunden.

Elimination

Die Ausscheidung von Nortriptylin und seinen Metaboliten erfolgt vorwiegend renal, wobei die Wiederfindungsrate, bestimmt mit Hilfe von ^{14}C -Nortriptylin, ca. 62 % der applizierten Dosis (1 mg/kg Körpergewicht oral) beträgt. Bei der Bestimmung wurden große individuelle Unterschiede festgestellt. Das Verhältnis der unveränderten Substanz zu ihren Metaboliten 10-Hydroxy-Nortriptylin, 10-Hydroxy-Nortriptylinglukuronid und 10-Hydroxy-Desmethyl-Nortriptylinglukuronid beträgt etwa 1:38:42:16, Nortriptylin besitzt eine Plasmahalbwertszeit von 26,6 h (range 18–56 h). Sie kann bei Patienten in höherem Alter (65 Jahre und mehr) und beim „Poor-metabolizer“ (ca. 5 % der Bevölkerung weisen einen genetisch bedingten Hydroxylierungsdefekt auf) auf über 90 h verlängert sein. Die renale Clearance liegt bei 0,53 l/min (range 0,31–0,66 l/min, 6 Probanden, orale Gabe von 50 mg Nortriptylinhydrochlorid).

Geringe Konzentrationen von 10-Hydroxy-Nortriptylin finden sich in der Cerebrospinalflüssigkeit sowie neben dem N-Desmethylderivat und dem 10-Hydroxy-Desmethylderivat auch in der Galle.

Nortriptylin überwindet die Plazentaschranke, die Halbwertszeit im fetalen Plasma ist gegenüber dem maternalen Plasma etwa um den Faktor 3 verlängert. Die Plasmakonzentration des Hauptmetaboliten 10-Hydroxy-Nortriptylin beträgt etwa 1/5 des maternalen Plasmaspiegels.

Bei Fällen klinischer Intoxikation mit Nortriptylin wurden Plasmakonzentrationen über 0,5 µg/ml gemessen.

Bioverfügbarkeit

Nortriptylin ist als Hydrochlorid ein weißes bis fast weißes kristallines Pulver von schwachem charakteristischem Geruch mit einem Schmelzpunkt von 213–215 °C. Es ist löslich in Wasser 1:50, in Ethanol 1:10, in Chloroform 1:5 und praktisch unlöslich in Ether und Azeton. Der pKa-Wert beträgt 9,7, der pH-Wert einer 1%igen wässrigen Lösung des Hydrochlorids liegt bei 5,0.

Resorption

Nortriptylinhydrochlorid wird nach oraler Gabe vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Bedingt durch einen hohen First-pass-Effekt ergibt sich eine absolute Bioverfügbarkeit von 46–59 %. Maximale Plasmakonzentrationen von 7–12 ng/ml werden nach Gabe von 40 mg (Gelatine-kapseln) nach 4–6 h erreicht (6 Patienten). Das Gleichgewicht stellt sich bei Patienten nach ca. 8 Tagen ein. Dieser Zeitraum kann sich bei älteren Patienten (65 Jahre und älter) auf bis zu 14 Tage verlängern. Das „therapeutische Fenster“ soll den Bereich der Plasmakonzentration von 50–150 ng/ml umfassen. Nach der Resorption erfolgt eine rasche Umverteilung in die Gewebe. Die Plasmaproteinbindung beträgt 93–95 %, das Verteilungsvolumen liegt bei 24,1 l/kg (range 19–47,5 l/kg).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute toxikologische Wirkungen von Nortriptylin betreffen vorwiegend das zentrale Nervensystem und das Herz-Kreislauf-System (siehe Abschnitt 4.9).

In vitro blockieren trizyklische Antidepressiva in mikromolaren Konzentrationen, die im oberen Bereich therapeutischer Plasmakonzentrationen liegen, exprimierte HERG-Kanäle. Diese Kanäle sind für die Repolarisation im Herz verantwortlich. Daher haben trizyklische Antidepressiva das Potential, bestimmte Formen von Kammerherzrhythmusstörungen (Torsades de Pointes) auszulösen. Für Nortriptylin sind ebenfalls Wirkungen auf die Repolarisierungsphase und verschiedene Herzrhythmusstörungen beschrieben worden.

In-vivo und *In-vitro*-Untersuchungen zum mutagenen Potential von Nortriptylin ergaben keine klinisch relevanten Hinweise auf ein genotoxisches Potential.

Relevante tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität von Nortriptylin liegen nicht vor. Nortriptylin ist der aktive Metabolit von Amitriptylin. Amitriptylin zeigte bei verschiedenen Tierspezies nach sehr hohen Dosen fetotoxische und teratogene Effekte. Von anderen Antidepressiva liegen Hinweise auf Verhaltensstörungen der pränatal exponierten Nachkommen im Tierexperiment vor. Für Nortriptylin sind keine entsprechenden Angaben bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Maisstärke
Lactose-Monohydrat
Talkum
Povidon (K 25)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Tablettenhülle

Povidon (K 25)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Sucrose (Saccharose)
Talkum
Lactose-Monohydrat
Gelatine
Arabisches Gummi
Kaliumdihydrogenphosphat
Macrogol (20000)

Macrogol (35000)
Stärkehydrolysat (Wassergehalt max. 30 %)
Titandioxid (E 171)
Calciumcarbonat
Chinolingelb (E 104)
Gelborange S (E 110)
Natriumsulfat
Montanglykolwachs

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Nortrilen® Dragees 10 mg:

Al/PVC Blisterpackungen, in einem Umkarton verpackt

20 überzogene Tabletten **N 1**

50 überzogene Tabletten **N 2**

Nortrilen® Dragees 25 mg:

Al/PVC Blisterpackungen, in einem Umkarton verpackt

20 überzogene Tabletten **N 1**

50 überzogene Tabletten **N 2**

100 überzogene Tabletten **N 3**

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Lundbeck GmbH
Ericusspitze 2
20457 Hamburg
Telefon: (040) 23649-0
Telefax: (040) 23649-255
E-Mail: germany@lundbeck.com

8. ZULASSUNGNUMMERN

Nortrilen® Dragees 10 mg:

6609221.00.00

Nortrilen® Dragees 25 mg:

6609221.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

28. April 2005

10. STAND DER INFORMATION

05/2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt