

NORTRIPTYLINE HAMA PHARMA (Capsules)

Nortriptyline (Hydrochloride) 10, 25, 50, 75 mg

Suicidality and Antidepressant Drugs
Antidepressants increased the risk, compared to placebo, of suicidal thinking and behavior (suicidality) in children, adolescents, and young adults in short-term studies of major depressive disorder (MDD) and other psychiatric disorders. Anyone considering the use of Nortriptyline hydrochloride or any other antidepressant in a child, adolescent, or young adult must balance this risk with the clinical need. Short-term studies did not show an increase in the risk of suicidality with antidepressants compared to placebo in adults beyond age 24; there was a reduction in risk with antidepressants compared to placebo in adults aged 65 and older. Depression and certain other psychiatric disorders are themselves associated with increases in the risk of suicide. Patients of all ages who are started on antidepressant therapy should be monitored appropriately and observed closely for clinical worsening, suicidality, or unusual changes in behavior. Families and caregivers should be advised of the need for close observation and communication with the prescriber. Nortriptyline hydrochloride is not approved for use in pediatric patients.

Composition: Each capsule contains:
Nortriptyline hydrochloride, equivalent to 10 mg, 25 mg, 50 mg or 75 mg of Nortriptyline.

Excipients: Magnesium stearate, Pregelatinized starch, Sodium lauryl sulphate, Colloidal Silicon dioxide.

Mechanism of Action: This drug is not a monoamine oxidase inhibitor. It inhibits the activity of such diverse agents as histamine, 5-hydroxytryptamine, and acetylcholine. It increases the pressor effect of norepinephrine but blocks the pressor response of phenethylamine. Studies suggest that Nortriptyline hydrochloride interferes with the transport, release, and storage of catecholamines.

Indications: It is indicated for the relief of symptoms of depression. Endogenous depressions are more likely to be alleviated than are other depressive states.

Contraindications:

- Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs):** The use of MAOIs intended to treat psychiatric disorders with Nortriptyline hydrochloride or within 14 days of stopping treatment with Nortriptyline hydrochloride is contraindicated because of an increased risk of serotonin syndrome. The use of Nortriptyline hydrochloride within 14 days of stopping an MAOI intended to treat psychiatric disorders is also contraindicated. Starting Nortriptyline hydrochloride in a patient who is being treated with MAOIs such as linezolid or intravenous methylene blue is also contraindicated because of an increased risk of serotonin syndrome.
- Hypersensitivity to Tricyclic Antidepressants:** Cross-sensitivity between Nortriptyline hydrochloride and other dibenzazepines is a possibility.
- Myocardial Infarction:** Nortriptyline hydrochloride is contraindicated during the acute recovery period after myocardial infarction.

Precautions & Warnings:

Clinical Worsening and Suicide Risk: Patients with major depressive disorder (MDD), both adult and pediatric, may experience worsening of their depression and/or the emergence of suicidal ideation and behavior (suicidality) or unusual changes in behavior, whether or not they are taking antidepressant medications, and this risk may persist until significant remission occurs. Suicide is a known risk of depression and certain other psychiatric disorders, and these disorders themselves are the strongest predictors of suicide. All patients being treated with antidepressants for any indication should be monitored appropriately and observed closely for clinical worsening, suicidality, and unusual changes in behavior, especially during the initial few months of a course of drug therapy, or at times of dose changes, either increases or decreases. Consideration should be given to changing the therapeutic regimen, including possibly discontinuing the medication, in patients whose depression is persistently worse, or who are experiencing emergent suicidality or symptoms that might be precursors to worsening

depression or suicidality, especially if these symptoms are severe, abrupt in onset, or were not part of the patient's presenting symptoms. Prescriptions for nortriptyline hydrochloride should be written for the smallest quantity of capsules consistent with good patient management, in order to reduce the risk of overdose.

Screening Patients for Bipolar Disorder: A major depressive episode may be the initial presentation of bipolar disorder. It is generally believed that treating such an episode with an antidepressant alone may increase the likelihood of precipitation of a mixed/manic episode in patients at risk for bipolar disorder. Prior to initiating treatment with an antidepressant, patients with depressive symptoms should be adequately screened to determine if they are at risk for bipolar disorder; such screening should include a detailed psychiatric history, including a family history of suicide, bipolar disorder, and depression. It should be noted that Nortriptyline hydrochloride is not approved for use in treating bipolar depression. Patients with cardiovascular disease should be given Nortriptyline hydrochloride only under close supervision because of the tendency of the drug to produce sinus tachycardia and to prolong the conduction time. Myocardial infarction, arrhythmia, and strokes have occurred. The antihypertensive action of guanethidine and similar agents may be blocked. Because of its anticholinergic activity, Nortriptyline hydrochloride should be used with great caution in patients who have a history of urinary retention. Patients with a history of seizures should be followed closely when Nortriptyline hydrochloride is administered, in as much as this drug is known to lower the convulsive threshold. Great care is required if Nortriptyline hydrochloride is given to hyperthyroid patients or to those receiving thyroid medication, since cardiac arrhythmias may develop.

Nortriptyline hydrochloride may impair the mental and/or physical abilities required for the performance of hazardous tasks, such as operating machinery or driving a car; therefore, the patient should be warned accordingly. Excessive consumption of alcohol in combination with Nortriptyline therapy may have a potentiating effect, which may lead to the danger of increased suicidal attempts or overdosage, especially in patients with histories of emotional disturbances or suicidal ideation. The concomitant administration of quinidine and Nortriptyline may result in a significantly longer plasma half-life, higher AUC, and lower clearance of Nortriptyline.

Serotonin Syndrome: The development of a potentially life-threatening serotonin syndrome has been reported with SNRIs and SSRIs, including Nortriptyline hydrochloride, alone but particularly with concomitant use of other serotonergic drugs (including triptans, tricyclic antidepressants, fentanyl, lithium, tramadol, tryptophan, buspirone, and St. John's Wort) and with drugs that impair metabolism of serotonin (in particular, MAOIs, both those intended to treat psychiatric disorders and also others, such as linezolid and intravenous methylene blue). Serotonin syndrome symptoms may include mental status changes (e.g., agitation, hallucinations, delirium, and coma), autonomic instability (e.g., tachycardia, labile blood pressure, dizziness, diaphoresis, flushing, hyperthermia), neuromuscular changes (e.g., tremor, rigidity, myoclonus, hyperreflexia, incoordination), seizures, and/or gastrointestinal symptoms (e.g., nausea, vomiting, diarrhea). Patients should be monitored for the emergence of serotonin syndrome.

There may be circumstances when it is necessary to initiate treatment with an MAOI such as linezolid or intravenous methylene blue in a patient taking Nortriptyline.

Nortriptyline should be discontinued before initiating treatment with the MAOI (If concomitant use of Nortriptyline hydrochloride with other serotonergic drugs, including triptans, tricyclic antidepressants, fentanyl, lithium, tramadol, buspirone, tryptophan, and St. John's Wort is clinically warranted, patients should be made aware of a potential increased risk for serotonin syndrome, particularly during treatment initiation and dose increases. Treatment with Nortriptyline hydrochloride and any concomitant

serotonergic agents should be discontinued immediately if the above events occur and supportive symptomatic treatment should be initiated. **Unmasking of Brugada Syndrome:** There have been postmarketing reports of a possible association between treatment with Nortriptyline and the unmasking of Brugada syndrome. Brugada syndrome is a disorder characterized by syncope, abnormal electrocardiographic (ECG) findings, and a risk of sudden death. Nortriptyline should generally be avoided in patients with Brugada syndrome or those suspected of having Brugada syndrome.

Angle-Closure Glaucoma: The pupillary dilation that occurs following use of many antidepressant drugs including Nortriptyline hydrochloride may trigger an angle-closure attack in a patient with anatomically narrow angles who does not have a patent iridectomy.

Use in Pregnancy and Lactation: Safe use of Nortriptyline hydrochloride during pregnancy and lactation has not been established; therefore, when the drug is administered to pregnant patients, nursing mothers, or women of childbearing potential, the potential benefits must be weighed against the possible hazards.

The use of Nortriptyline in schizophrenic patients may result in an exacerbation of the psychosis or may activate latent schizophrenic symptoms. If the drug is given to overactive or agitated patients, increased anxiety and agitation may occur. In manic-depressive patients, Nortriptyline may cause symptoms of the manic phase to emerge. Troublesome patient hostility may be aroused by the use of Nortriptyline. Epileptiform seizures may accompany its administration, as is true of other drugs of its class. When it is essential, the drug may be administered with electroconvulsive therapy, although the hazards may be increased. Discontinue the drug for several days, if possible, prior to elective surgery.

Pediatric Use: Safety and effectiveness in the pediatric population have not been established.

Geriatric Use: As with other tricyclic antidepressants, dose selection for an elderly patient should usually be limited to the smallest effective total daily dose.

Drug Interactions: Administration of reserpine during therapy with a tricyclic antidepressant has been shown to produce a "stimulating" effect in some depressed patients. Close supervision and careful adjustment of the dosage are required when Nortriptyline hydrochloride is used with other anticholinergic drugs and sympathomimetic drugs. Concurrent administration of cimetidine and tricyclic antidepressants can produce clinically significant increases in the plasma concentrations of the tricyclic antidepressant. The patient should be informed that the response to alcohol may be exaggerated. A case of significant hypoglycemia has been reported in a type II diabetic patient maintained on chlorpropamide (250 mg/day), after the addition of Nortriptyline (125 mg/day).

Drugs Metabolized by P450 2D6: The biochemical activity of the drug metabolizing isozyme cytochrome P450 2D6 (debrisoquin hydroxylase) is reduced in a subset of the Caucasian population (about 7% to 10% of Caucasians are so called "poor metabolizers"); reliable estimates of the prevalence of reduced P450 2D6 isozyme activity among Asian, African and other populations are not yet available. Poor metabolizers have higher than expected plasma concentrations of tricyclic antidepressants (TCAs) when given usual doses. Depending on the fraction of drug metabolized by P450 2D6, the increase in plasma concentration may be small, or quite large (8 fold increase in plasma AUC of the TCA). In addition, certain drugs inhibit the activity of this isozyme and make normal metabolizers resemble poor metabolizers. An individual who is stable on a given dose of TCA may become abruptly toxic when given one of these inhibiting drugs as concomitant therapy. The drugs that inhibit cytochrome P450 2D6 include some that are not metabolized by the enzyme (quinidine; cimetidine) and many that are substrates for P450 2D6 (many other antidepressants, phenothiazines, and the Type 1C antiarrhythmics propafenone and flecainide). While all the selective

serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), e.g., fluoxetine, sertraline, and paroxetine, inhibit P450 2D6, they may vary in the extent of inhibition. Caution is indicated in the coadministration of TCAs with any of the SSRIs and also in switching from one class to the other. Of particular importance, sufficient time must elapse before initiating TCA treatment in a patient being withdrawn from fluoxetine, given the long half-life of the parent and active metabolite (at least 5 weeks may be necessary). Concomitant use of tricyclic antidepressants with drugs that can inhibit cytochrome P450 2D6 may require lower doses than usually prescribed for either the tricyclic antidepressant or the other drug.

Furthermore, whenever one of these other drugs is withdrawn from co-therapy, an increased dose of tricyclic antidepressant may be required. It is desirable to monitor TCA plasma levels whenever a TCA is going to be co-administered with another drug known to be an inhibitor of P450 2D6.

Side Effects: Hypotension, hypertension, tachycardia, palpitation, myocardial infarction, arrhythmias, heart block, stroke, Confusional states (especially in the elderly) with hallucinations, disorientation, delusions; anxiety, restlessness, agitation; insomnia, panic, nightmares; hypomania; exacerbation of psychosis, Numbness, tingling, paresthesias of extremities; incoordination, ataxia, tremors; peripheral neuropathy; extrapyramidal symptoms; seizures, alteration in EEG patterns; tinnitus, Dry mouth and, rarely, associated sublingual adenitis; blurred vision, disturbance of accommodation, mydriasis; constipation, paralytic ileus; urinary retention, delayed micturition, dilation of the urinary tract, Skin rash, pelecchia, urticaria, itching, photosensitization (avoid excessive exposure to sunlight); edema (general or of face and tongue), drug fever, cross-sensitivity with other tricyclic drugs, Bone marrow depression, including agranulocytosis; eosinophilia; purpura; thrombocytopenia, Nausea and vomiting, anorexia, epigastric distress, diarrhea, peculiar taste, stomatitis, abdominal cramps, black-tongue, Gynecomastia in the male, breast enlargement and galactorrhea in the female; increased or decreased libido, impotence; testicular swelling; elevation or depression of blood sugar levels; syndrome of inappropriate ADH (antidiuretic hormone) secretion, Jaundice (simulating obstructive), altered liver function; weight gain or loss; perspiration; flushing; urinary frequency, nocturia; drowsiness, dizziness, weakness, fatigue; headache; parotid swelling; alopecia, Brugada syndrome, angle-closure glaucoma. **Withdrawal Symptoms** - Abrupt cessation of treatment after prolonged therapy may produce nausea, headache, and malaise.

Dosage & Administration: Nortriptyline hydrochloride is not recommended for children. Lower than usual dosages are recommended for elderly patients and adolescents. Lower dosages are also recommended for outpatients than for hospitalized patients who will be under close supervision. The physician should initiate dosage at a low level and increase it gradually, noting carefully the clinical response and any evidence of intolerance. Following remission, maintenance medication may be required for a longer period of time at the lowest dose that will maintain remission. If a patient develops minor side effects, the dosage should be reduced. The drug should be discontinued promptly if adverse effects of a serious nature or allergic manifestations occur.

Usual Adult Dose: 25 mg three or four times daily; dosage should begin at a low level and be increased as required. As an alternate regimen, the total daily dosage may be given once a day. When doses above 100 mg daily are administered, plasma levels of Nortriptyline should be monitored and maintained in the optimum range of 50 to 150 ng/ml. Doses above 150 mg/day are not recommended.

Elderly and Adolescent Patients: 30 to 50 mg/day, in divided doses, or the total daily dosage may be given once a day.

Switching a Patient To or From a Monoamine Oxidase Inhibitor (MAOI) Intended to Treat Psychiatric Disorders: At least 14 days should elapse between discontinuation of an MAOI intended to treat psychiatric disorders and initiation of therapy with Nortriptyline hydrochloride. Conversely, at least 14 days should be allowed after stopping Nortriptyline hydrochloride before starting an MAOI intended to treat psychiatric disorders.



Use of Nortriptyline With Other MAOIs, Such as Linezolid or Methylene Blue: Do not start Nortriptyline in a patient who is being treated with linezolid or intravenous methylene blue because there is increased risk of serotonin syndrome. In a patient who requires more urgent treatment of a psychiatric condition, other interventions, including hospitalization, should be considered.

In some cases, a patient already receiving Nortriptyline therapy may require urgent treatment with linezolid or intravenous methylene blue. If acceptable alternatives to linezolid or intravenous methylene blue treatment are not available and the potential benefits of linezolid or intravenous methylene blue treatment are judged to outweigh the risks of serotonin syndrome in a particular patient, Nortriptyline should be stopped promptly, and linezolid or intravenous methylene blue can be administered. The patient should be monitored for symptoms of serotonin syndrome for two weeks or until 24 hours after the last dose of linezolid or intravenous methylene blue, whichever comes first. Therapy with Nortriptyline may be resumed 24 hours after the last dose of linezolid or intravenous methylene blue.

The risk of administering methylene blue by non-intravenous routes (such as oral tablets or by local injection) or in intravenous doses much lower than 1 mg/kg with Nortriptyline is unclear. The clinician should, nevertheless, be aware of the possibility of emergent symptoms of serotonin syndrome with such use.

Overdosage: Deaths may occur from overdosage with this class of drugs. Signs and symptoms of toxicity develop rapidly after tricyclic antidepressant overdose, therefore, hospital monitoring is required as soon as possible. Critical manifestations of overdose include: cardiac dysrhythmias; severe hypotension, shock, congestive heart failure, pulmonary edema, convulsions, and CNS depression, including coma. Changes in the electrocardiogram, particularly in QRS axis or width, are clinically significant indicators of tricyclic antidepressant toxicity.

Other signs of overdose may include: confusion, restlessness, disturbed concentration, transient visual hallucinations, dilated pupils, agitation, hyperactive reflexes, stupor, drowsiness, muscle rigidity, vomiting, hyperthermia, hyperpyrexia, or any of the acute symptoms listed under **ADVERSE REACTIONS.**

Management: Obtain an ECG and immediately initiate cardiac monitoring. Protect the patient's airway, establish an intravenous line and initiate gastric decontamination. A minimum of six hours of observation with cardiac monitoring and observation for signs of CNS or respiratory depression, hypotension, cardiac dysrhythmias and/or conduction blocks, and seizures is necessary. If signs of toxicity occur at any time during this period, extended monitoring is required. Monitoring of plasma drug levels should not guide management of the patient.

Presentation: 2 blisters, each contains 10 Capsules of Nortriptyline Hama pharma.

Storage Conditions: Store at 25°C, a way from light and heat.

TPP1800000	THIS IS A MEDICATION
- A medication is a product but unlike any other products. - A medication is a product which affects your health, and its consumption contrary to instructions is dangerous for you. - Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medication. The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks. - Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you. - Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.	
KEEP MEDICATIONS OUT OF REACH OF CHILDREN (Council of Arab Health Ministers) (Arab Pharmacists Association)	

Manufactured by:
HAMA PHARMA Hama - Syria
Tel.: +963 33 8673941 Fax: +963 33 8673943



– **HAMAPHARMA/LEAF/Nortriptyline Hama Pharma (Capsules)** size (340x160mm)

– Create 11.8.2018/T13.8.2018/T15.8.2018/T5.3.2019/T7.3.2019



إعطاء الليثيزولايد أو أزرق الميثيلين الوريدي، يجب مراقبة المريض لرصد أعراض متلازمة السيروتونين لمدة أسبوعين أو حتى ٢٤ ساعة بعد آخر جرعة من الليثوزلايد أو أزرق الميثيلين الوريدي، أيهما يأتي أولاً. قد يتم استئناف العلاج مع النورتريبتيلين بعد ٢٤ ساعة من الجرعة الأخيرة من الليثوزلايد أو أزرق الميثيلين الوريدي.

إن خطر استخدام أزرق الميثيلين بطرق غير وريدية (مثل الأقراص الغموية أو عن طريق الحقن الموضعي) أو بجرعات وريدية أقل بكثير من ١ ملغ/كع مع النورتريبتيلين غير واضح. مع ذلك يجب على الطبيب أن تكون على بينة من احتمال ظهور أعراض متلازمة السيروتونين مع هذا استخدام. **فرط الجرعة:** قد تحدث وفيات ناجمة عن فرط الجرعة لهذه الفئة من الأدوية. تتطور علامات وأعراض السمية بسرعة بعد جرعة زائدة من الأدوية المضادة للاكتئاب ثلاثية الحلقات، وبالتالي، هناك حاجة للرصد في المستشفى في أقرب وقت ممكن. تشمل المظاهر الحرجة لفرط الجرعة: اللائظمة القلبية، هبوط ضغط شديد، صدمة، فشل قلب احتقاني، وذمة رئوية، اختلاجات، همود الجهاز العصبي المركزي، بما في ذلك الغيبوبة. تعتبر التغيرات في مخفف القلب الكهربائي، ولا سيما في محور أو عرض **QRS**، مؤشرات سريرية كبيرة لسمية بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات.

يمكن أن تشمل العلاجات الأخرى لفرط الجرعة: الارتباك، تلملم، اضطراب في التركيز، الهلوسة البصرية العابرة، اتساع حدقة العين، الإثارة، ردود الفعل المفرطة، ذهول، نعاس، تصلب العضلات، الإقياء، انخفاض حرارة الجسم، فرط سخونة أو أي من الأعراض المدرجة تحت التأثيرات الجانبية. التشخيص الحصول على مخفف كهربائية القلب والشروع فوراً بمراقبة القلب. حماية مجرى الهواء للمريض، إنشاء خط وريدي والشروع في تطهير المعدة. من الضروري المراقبة بما لا يقل عن ست ساعات مع مراقبة القلب وملاحظة علامات همود الجهاز العصبي المركزي أو التنفس، انخفاض ضغط الدم، اللائظميات القلبية و/أو جيب التضيق، والنوبات الصرعية. في حال حدوث علامات سمية للمريض، في أي وقت خلال هذه الفترة، يجب إجراء مراقبة موصسة. لا ينبغي أن يتم توجيه تدبير المريض برصد مستويات البلازما من الدواء.

التعبية: يلخص عدد ٢، بحوي البليستر الواحد ١٠ كبسولات من نورتريبتيلين حماة فارما.

شروط الحفظ: يحفظ المستحضر في الدرجة ٢٥ مئوية، بعيداً عن الضوء والحرارة.

التأثيرات الجانبية: انخفاض ضغط الدم، ارتفاع ضغط الدم، تسرع القلب، خفقان، احتشاء عضلة القلب، عدم انتظام ضربات القلب، حصار قلبي، سكتة دماغية، حالات تشوش (وخاصة في كبار السن) مع الهلوسة، والارتباك، والأوهام، والقلق، وعدم الراحة، والتعرق، والأرق، والذعر، والكوابيس. الهوس الخفيف، وتقلبات المزاج، حذر، وحزن، تشمل الأعراض. عدم تناسق الحركات، تنزع ارتعاش، **زرق معلق الزاوية:** إن اتساع الحدقة الذي يحدث بعد استخدام العديد من الأدوية المضادة للاكتئاب، بما في ذلك نورتريبتيلين هيدروكلورايد، قد يؤدي إلى حدوث هجمة زرق معلق الزاوية في المرضى المصاب بزوايا ضيقة تشريحياً والذي لم يكن قد خضع لقطع القرحة.

الحمل والرضاعة: لم يثبت الاستخدام الآمن للنورتريبتيلين هيدروكلورايد أثناء الحمل والرضاعة. لذلك، عند استخدام الدواء للمرضى الحوامل والمرضعات، أو النساء المحتمل حدوث الإنجاب لديهن، يجب موازنة الفوائد المحتملة ضد المخاطر الممكن حدوثها. قد يؤدي استخدام النورتريبتيلين في مرضى الفصام إلى تفاقم الذهان أو قد ينشط أعراض الفصام الكامن. إذا تم إعطاء الدواء لمرضى فرط النشاط أو المهانجين، قد يحدث المزيد من القلق والإثارة. قد يتسبب النورتريبتيلين في مرضى الهوس الاكتئابي إلى ظهور أعراض طور الهوس.

يمكن إثارة عداء المريض المزيج باستخدام النورتريبتيلين. قد يصبح إعطاءه النوبات الصرعية، كما هو الحال مع أدوية أخرى من صفئه.

عندما يكون من الضروري، يمكن إعطاء الدواء مع العلاج بالصددمات الكهربائية، على الرغم من ازدياد المخاطر.

يوقف الدواء لعدة أيام، إن أمكن، قبل الجراحة الاختيارية.

الاستخدام في الأطفال: لم يتم تحديد السلامة والفعالية في فئة الأطفال.

الاستخدام في المسنين: كما هو الحال مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات الأخرى، يجب تحديد الجرعة للمريض المسن بالتصاغر على أصغر جرعة فعالة إجمالية يومية.

التداخلات الدوائية: أدى استخدام اليزيتريمين أثناء العلاج بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات إلى حدوث تأثير "مشط" في بعض مرضى الاكتئاب. يلزم الإشراف الوثيق والدقيق لتعديل الجرعة عند استخدام نورتريبتيلين هيدروكلورايد مع الأدوية المضادة للكلولين والأدوية المقلدة لودي الأخرى. يمكن أن يؤدي الاستخدام المتزامن لسميثيدين مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات إلى زيادات كبيرة سريريا في تراكيز مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات في البلازما. يجب إعلام المرضى أن الاستجابة للكحول قد يكون مبالغاً فيه. تم الإبلاغ عن حالة نقص سكر كبير في الدم في مريض سكري من النمط II الخافض للمعالجة بكلوروبروباميد (٢٥٠ ملغ/يوم)، بعد إضافة النورتريبتيلين (١٢٥ ملغ / يوم).

الأدوية المستقلة بواسطة P450 2D6: تشمل بعض الأدوية التي تثبط السي٦وكروم P450 2D6 الأدوية التي لا يتم استقلالها بواسطة هذا الإنزيم (كينيدين، سي٦يدين) والعديد من الأدوية التي هي ركائز ل P450 2D6 (العديد من مضادات الاكتئاب الأخرى، الفينوثiazينات، ومضادات اللائظمة من النوع C1 بروفاينون وڤليكانيد). في حين أن جميع الميثبطات الانتقائية لإعادة التقاط السيروتونين، على سبيل المثال، فلوكستين، سيترازين، باروكستين، تقوم بنشط P450 2D6، إلا أنها قد تختلف في مدى التثبيط.

يجب الحذر عند استخدام المتزامن لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات مع الميثبطات الانتقائية لإعادة التقاط السيروتونين وأيضاً عند التبدال بين نوع وآخر. لا تتعارض الأدوية المضادة للسي٦وكروم مع الأدوية المضادة للسي٦وكروم. إذا كان استخدام نورتريبتيلين هيدروكلورايد بالتزامن مع الأدوية السيروتونية الأخرى بما في ذلك أدوية التريبتان، مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، الفنتانيل، الليثيوم، الترامادول، التري٦وفان، وعشبة الشال، تسرع القلب، عدم استقرار ضغط الدم، الذبحة، التعرق الغزير، الاحمرار، ارتفاع الحرارة، ليزوليد، وأزرق الميثيلين الوريدي). يمكن أن تشمل أعراض متلازمة السيروتونين تغير الحالة العقلية (على سبيل المثال، الإثارة، الهلوسة، الهذيان والغيبوبة) عدم الاستقرار اللارادي (على سبيل المثال، تسرع القلب، عدم استقرار ضغط الدم، الذبحة، التعرق الغزير، الاحمرار، ارتفاع الحرارة)، التغيرات السريعة العضلية (على سبيل المثال، الرعاش، الصلابة، الرمع العضلي، فرط المنعكسات، عدم تناسق الحركات)، نوبات الصرعية، وأو الأعراض المعدية المعوية (على سبيل المثال، الغثبان، الإقياء، الإسهال). يجب مراقبة المرضى معتمداً متلازمة السيروتونين. إذا كان استخدام نورتريبتيلين هيدروكلورايد بالتزامن مع الأدوية السيروتونية الأخرى بما في ذلك أدوية التريبتان، مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، الفنتانيل، الليثيوم، الترامادول، التري٦وفان، وعشبة الشال، تسرع القلب، عدم استقرار ضغط الدم، الذبحة، التعرق الغزير، الاحمرار، ارتفاع الحرارة)، يجب الحذر عند استخدام المتزامن لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات مع الميثبطات الانتقائية لإعادة التقاط السيروتونين وأيضاً عند التبدال بين نوع وآخر.

للضرورة الخاصة، يجب أن ينقضي ما يكفي من الوقت قبل بدء العلاج بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات لدى المرضى الذي جرى لديه سحب للعلاج بالفليكستين، نظراً لظول عمر نصف الدواء الأم والمثبط الفعال في الدم (قد يستغرق عدة أسابيع على الأقل). قد يتطلب الاستخدام المتزامن لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات مع الأدوية التي يمكن أن تثبط السي٦وكروم P450 2D6 جرعات أقل من المستخدمة عادةً لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات أو المرضى الأخرى. وعلاوة على ذلك، عند سحب أحد هذه الأدوية الأخرى المشاركة في العلاج قد يكون هناك حاجة لزيادة جرعة مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات. من المستحسن أن يتم رصد مستويات البلازما من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات عند مشاركتها مع دواء آخر يعرف بأنه ميثبط ل P450 2D6.

الكشف عن متلازمة بروغادا: كانت هناك تقارير لها بعد التسويق عن وجود ارتباط محتمل بين العلاج مع نورتريبتيلين والكشف عن متلازمة بروغادا. متلازمة بروغادا هي اضطراب يتميز بالإعماء، نتاج لشدة لمخفف كهربائية القلب، وخطر الموت المفاجئ. يجب تجنب النورتريبتيلين بشكل عام في المرضى الذين يعانون من متلازمة بروغادا، أو أولئك الذين يشبهه بمعاناتهم من متلازمة بروغادا.

زرق معلق الزاوية: إن اتساع الحدقة الذي يحدث بعد استخدام العديد من الأدوية المضادة للاكتئاب، بما في ذلك نورتريبتيلين هيدروكلورايد، قد يؤدي إلى حدوث هجمة زرق معلق الزاوية في المرضى المصاب بزوايا ضيقة تشريحياً والذي لم يكن قد خضع لقطع القرحة.

الحمل والرضاعة: لم يثبت الاستخدام الآمن للنورتريبتيلين هيدروكلورايد أثناء الحمل والرضاعة. لذلك، عند استخدام الدواء للمرضى الحوامل والمرضعات، أو النساء المحتمل حدوث الإنجاب لديهن، يجب موازنة الفوائد المحتملة ضد المخاطر الممكن حدوثها.

قد يؤدي استخدام النورتريبتيلين في مرضى الفصام إلى تفاقم الذهان أو قد ينشط أعراض الفصام الكامن. إذا تم إعطاء الدواء لمرضى فرط النشاط أو المهانجين، قد يحدث المزيد من القلق والإثارة.

قد يتسبب النورتريبتيلين في مرضى الهوس الاكتئابي إلى ظهور أعراض طور الهوس.

يمكن إثارة عداء المريض المزيج باستخدام النورتريبتيلين. قد يصبح إعطاءه النوبات الصرعية، كما هو الحال مع أدوية أخرى من صفئه.

عندما يكون من الضروري، يمكن إعطاء الدواء مع العلاج بالصددمات الكهربائية، على الرغم من ازدياد المخاطر.

يوقف الدواء لعدة أيام، إن أمكن، قبل الجراحة الاختيارية.

الاستخدام في الأطفال: لم يتم تحديد السلامة والفعالية في فئة الأطفال.

الاستخدام في المسنين: كما هو الحال مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات الأخرى، يجب تحديد الجرعة للمريض المسن بالتصاغر على أصغر جرعة فعالة إجمالية يومية. **التداخلات الدوائية:** أدى استخدام اليزيتريمين أثناء العلاج بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات إلى حدوث تأثير "مشط" في بعض مرضى الاكتئاب. يلزم الإشراف الوثيق والدقيق لتعديل الجرعة عند استخدام نورتريبتيلين هيدروكلورايد مع الأدوية المضادة للكلولين والأدوية المقلدة لودي الأخرى. يمكن أن يؤدي الاستخدام المتزامن لسميثيدين مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات إلى زيادات كبيرة سريريا في تراكيز مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات في البلازما. يجب إعلام المرضى أن الاستجابة للكحول قد يكون مبالغاً فيه. تم الإبلاغ عن حالة نقص سكر كبير في الدم في مريض سكري من النمط II الخافض للمعالجة بكلوروبروباميد (٢٥٠ ملغ/يوم)، بعد إضافة النورتريبتيلين (١٢٥ ملغ / يوم).

الأدوية المستقلة بواسطة P450 2D6: تشمل بعض الأدوية التي تثبط السي٦وكروم P450 2D6 الأدوية التي لا يتم استقلالها بواسطة هذا الإنزيم (كينيدين، سي٦يدين) والعديد من الأدوية التي هي ركائز ل P450 2D6 (العديد من مضادات الاكتئاب الأخرى، الفينوثiazينات، ومضادات اللائظمة من النوع C1 بروفاينون وڤليكانيد). في حين أن جميع الميثبطات الانتقائية لإعادة التقاط السيروتونين، على سبيل المثال، فلوكستين، سيترازين، باروكستين، تقوم بنشط P450 2D6، إلا أنها قد تختلف في مدى التثبيط.

متلازمة السيروتونين: تم الإبلاغ عن تطور متلازمة السيروتونين التي ربما قد تهدد الحياة مع ميثبطات إعادة التقاط السيروتونين والنورأدرناتلين والميثبطات الإنتقائية لإعادة التقاط السيروتونين، بما في ذلك النورتريبتيلين هيدروكلورايد وحده أو بالمشاركة مع الأدوية السيروتونية الأخرى (بما في ذلك التريبتانات، مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، الفنتانيل، الليثيوم، ترامادول، تري٦وفان، وسبيرون، وعشبة القديس جون) ومع الأدوية التي تنقص استقلال السيروتونين (على وجه الخصوص، ميثبطات المونوأمينوأوكسيداز، سواء تلك التي تهدف إلى علاج الاضطرابات النفسية، وأيضاً غيرها، مثل ليزوليد، وأزرق الميثيلين الوريدي). يمكن أن تشمل أعراض متلازمة السيروتونين تغير الحالة العقلية (على سبيل المثال، الإثارة، الهلوسة، الهذيان والغيبوبة) عدم الاستقرار اللارادي (على سبيل المثال، تسرع القلب، عدم استقرار ضغط الدم، الذبحة، التعرق الغزير، الاحمرار، ارتفاع الحرارة)، التغيرات السريعة العضلية (على سبيل المثال، الرعاش، الصلابة، الرمع العضلي، فرط المنعكسات، عدم تناسق الحركات)، نوبات الصرعية، وأو الأعراض المعدية المعوية (على سبيل المثال، الغثبان، الإقياء، الإسهال). يجب مراقبة المرضى معتمداً متلازمة السيروتونين. إذا كان استخدام نورتريبتيلين هيدروكلورايد بالتزامن مع الأدوية السيروتونية الأخرى بما في ذلك أدوية التريبتان، مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، الفنتانيل، الليثيوم، الترامادول، التري٦وفان، وعشبة الشال، تسرع القلب، عدم استقرار ضغط الدم، الذبحة، التعرق الغزير، الاحمرار، ارتفاع الحرارة)، يجب الحذر عند استخدام المتزامن لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات مع الميثبطات الانتقائية لإعادة التقاط السيروتونين وأيضاً عند التبدال بين نوع وآخر.

للضرورة الخاصة، يجب أن ينقضي ما يكفي من الوقت قبل بدء العلاج بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات لدى المرضى الذي جرى لديه سحب للعلاج بالفليكستين، نظراً لظول عمر نصف الدواء الأم والمثبط الفعال في الدم (قد يستغرق عدة أسابيع على الأقل). قد يتطلب الاستخدام المتزامن لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات مع الأدوية التي يمكن أن تثبط السي٦وكروم P450 2D6 جرعات أقل من المستخدمة عادةً لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات أو المرضى الأخرى. وعلاوة على ذلك، عند سحب أحد هذه الأدوية الأخرى المشاركة في العلاج قد يكون هناك حاجة لزيادة جرعة مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات. من المستحسن أن يتم رصد مستويات البلازما من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات عند مشاركتها مع دواء آخر يعرف بأنه ميثبط ل P450 2D6.

يجب الأخذ بعين الاعتبار تغيير النظام الجرعي بما في ذلك احتمال إيقاف الدواء في المرضى الذين تتفاقم لديهم المرض أو الذين اختبروا حالات طارئة من الميل للاحتجار أو أعراض قد تكون بادئة لتفاقم الاكتئاب أو الميل للاحتجار وخاصة إذا كانت هذه الأعراض شديدة الاحذار في البداية أو إذا لم تكون من الأعراض الواضحة. يجب أن يتم وصف النورتريبتيلين بأقل جرعة مع تدبير جيد للمريض للتخفيف من خطر فرط الجرعة.

فحص المرضى لاضطراب ثنائي القطب: قد تكون النوبة الاكتئابية الرئيسية هي العرض الأول للاضطراب الثنائي القطب. ويعتقد عموماً أن علاج مثل هذه النوبة بمضاد للاكتئاب وحده قد يزيد من احتمال ظهور نوبات مختلطة/وسية في المرضى المعرضين لخطر الاضطراب ثنائي القطب. قبل بدء العلاج بمضاد للاكتئاب، يجب فحص المرضى الذين يعانون من أعراض الاكتئاب بشكل كاف لتحديد ما إذا كانوا معرضين لخطر الاضطراب ثنائي القطب. يجب أن يتضمن مثل هذا الفحص تاريخ طبي نفسي مفصل، بما في ذلك تاريخ عائلي لحدوث الانتحار، والاضطراب ثنائي القطب، والاكتئاب. يجب إبلاغ المريض عن مخاطر الانتحار، ويجب مراقبة المرضى من جميع الأعمار الذين تم بدء علاجهم بمضادات الاكتئاب بشكل مناسب وملاحظتهم بشكل دقيق لأي تفاقم سريري، تفكير بالانتحار، أو تغييرات غير عادية في السلوك. يجب بنصح الأسر ومقدمي الرعاية الصحية بضرورة المراقبة الدقيقة والتواصل مع الطبيب الواضف. تم تتم الموافقة على استخدام نورتريبتيلين هيدروكلورايد عند المرضى الأطفال.

التري٦يب: تحوي كل كبسولة على: نورتريبتيلين هيدروكلورايد ما يكافئ ١٠ ملغ، ٢٥ ملغ، ٥٠ ملغ، ٧٥ ملغ نورتريبتيلين. **السواغات:** ستيرات المغنزيوم، نشاء مهلم، ثائي أوكسيد السيليكون الغرويدي، صوديوم لوريل سلفات. **آلية العمل:** لا يعد هذا الدواء ميثبطاً للمونو أمين أوكسيداز. يبط هذا الدواء نشاط عوامل متنوعة مثل الهيستامين، و-هيدروكسي تري٦تامين والأسيتيل كولين. يقوم بزيادة التأثير الراجع للضغط للنورأدرينالين ولكنه يحيط التأثير الراجع للضغط للفينيثالامين. تشير الدراسات إلى أن نورتريبتيلين هيدروكلورايد يتداخل بنقل وتحريز وتخزين الكاتيكولامينات. **الاستطبيات:** يستبب لتفريع أعراض الاكتئاب. حالات الاكتئاب الداخلي المنشأ هي الأكثر احتمالاً لأن يتم تخفيفها من حالات الاكتئاب الأخرى.

مضادات الاستطبيات:

١. **ميثبطات المونوأمين أوكسيداز:** بعد استخدام ميثبطات المونو أمين أوكسيداز لعلاج الاضطرابات النفسية بالنورتريبتيلين هيدروكلورايد أو خلال ١٤ يوماً من إيقاف العلاج بالنورتريبتيلين هيدروكلورايد مضاد استطباب بسبب زيادة خطر حدوث متلازمة السيروتونين. بعد أيضاً استخدام النورتريبتيلين هيدروكلورايد خلال ١٤ يوماً من إيقاف أحد ميثبطات المونوأمين أوكسيداز المعد لعلاج الاضطرابات النفسية مضاد للاستطباب. بعد استخدام النورتريبتيلين هيدروكلورايد عند المرضى الذي يعالج بميثبطات المونوأمين اوكسيداز مثل ليزوليد أو أزرق الميثيلين الوريدي أيضاً مضاد استطباب بسبب زيادة خطر متلازمة السيروتونين.

٢. **فرط الحساسية تجاه مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة:** من المحتمل حدوث حساسية متصالية بين النورتريبتيلين هيدروكلورايد ومرتبات الدي٦يثيازيبينات الأخرى.

٣. **احتشاء العضلة القلبية:** بعد استخدام نورتريبتيلين هيدروكلورايد مضاد استطباب خلال فترة الشفاء الحادة بعد حدوث احتشاء العضلة القلبية. **التحذيرات والاحتياطات:**

التفالم السريري وخطر الانتحار: قد يواجه كل من المرضى الكبار والأطفال الذين يعانون من اضطراب اكتئابي رئيسي (MDD)، حدوث تفاقم الاكتئاب لديهم و/أو ظهور تفكير في الانتحار والسلوك (الميل للاحتجار) أو تغيرات غير عادية في السلوك، سواء كانوا أو لم يكونوا يتناولون الأدوية المضادة للاكتئاب، يمكن أن تستمر هذه المخاطر حتى يحدث شفاء ملاحظ. يعتبر الانتحار خطراً معروفاً في حالات الاكتئاب وبعض الاضطرابات النفسية الأخرى، وتعتبر هذه الاضطرابات بحد ذاتها أقوى تنبؤ بالانتحار. ينبغي المراقبة بشكل مناسب لجميع المرضى الذين يعانون بمضادات الاكتئاب لأي مرض والملاحظة الوثيقة لأي تفاقم سريري وميل للاحتجار وتغيرات غير عادية في السلوك، وخصوصاً خلال الأشهر القليلة الأولى من نظام العلاج الدوائي، أو في أوقات تغيير الجرعة، إما زيادة أو نقصان.

نورتريبتيلين حماة فارما

نورتريبتيلين (هيدروكلورايد) ١٠، ٢٥، ٥٠، ٧٥ ملغ

التفكير بالانتحار والأدوية المضادة للاكتئاب <p>تزيد مضادات الاكتئاب من خطر التفكير في الانتحار والسلوك الانتحاري بالمقارنة مع الدواء الوهمي. عند الأطفال والمراهقين والبالغين الشباب في الدراسات قصيرة الأمد لحالات الاضطراب الاكتئابي الرئيسي (MDD) والاضطرابات النفسية الأخرى. يجب على أي شخص يفكر في استخدام النورتريبتيلين هيدروكلورايد أو أي مضاد اكتئاب آخر عند الأطفال والمراهقين، أو البالغين الشباب موازنة هذا الخطر مع الحاجة السريرية. لم تظهر الدراسات القصيرة الأمد زيادة في خطر التفكير بالانتحار مع مضادات الاكتئاب بالمقارنة مع الدواء الوهمي عند البالغين بعد عمر ٢٤ سنة. حيث كان هنالك انخفاض في خطر التفكير بالانتحار مع مضادات الاكتئاب بالمقارنة مع الدواء الوهمي عند البالغين الذين تبلغ أعمارهم ٦٥ سنة وأكثر. يرتبط الاكتئاب وبعض الاضطرابات النفسية الأخرى في حد ذاتها بزيادة خطر الانتحار. يجب مراقبة المرضى من جميع الأعمار الذين تم بدء علاجهم بمضادات الاكتئاب بشكل مناسب وملاحظتهم بشكل دقيق لأي تفاقم سريري، تفكير بالانتحار، أو تغييرات غير عادية في السلوك. يجب بنصح الأسر ومقدمي الرعاية الصحية بضرورة المراقبة الدقيقة والتواصل مع الطبيب الواضف. تم تتم الموافقة على استخدام نورتريبتيلين هيدروكلورايد عند المرضى الأطفال.</p>
التري٦يب: تحوي كل كبسولة على: نورتريبتيلين هيدروكلورايد ما يكافئ ١٠ ملغ، ٢٥ ملغ، ٥٠ ملغ، ٧٥ ملغ نورتريبتيلين.
السواغات: ستيرات المغنزيوم، نشاء مهلم، ثائي أوكسيد السيليكون الغرويدي، صوديوم لوريل سلفات.
آية العمل: لا يعد هذا الدواء ميثبطاً للمونو أمين أوكسيداز. يبط هذا الدواء نشاط عوامل متنوعة مثل الهيستامين، و-هيدروكسي تري٦تامين والأسيتيل كولين. يقوم بزيادة التأثير الراجع للضغط للنورأدرينالين ولكنه يحيط التأثير الراجع للضغط للفينيثالامين. تشير الدراسات إلى أن نورتريبتيلين هيدروكلورايد يتداخل بنقل وتحريز وتخزين الكاتيكولامينات.
الاستطبيات: يستبب لتفريع أعراض الاكتئاب. حالات الاكتئاب الداخلي المنشأ هي الأكثر احتمالاً لأن يتم تخفيفها من حالات الاكتئاب الأخرى.
مضادات الاستطبيات:

التري٦يب: تحوي كل كبسولة على: نورتريبتيلين هيدروكلورايد ما يكافئ ١٠ ملغ، ٢٥ ملغ، ٥٠ ملغ، ٧٥ ملغ نورتريبتيلين.

السواغات: ستيرات المغنزيوم، نشاء مهلم، ثائي أوكسيد السيليكون الغرويدي، صوديوم لوريل سلفات.

آية العمل: لا يعد هذا الدواء ميثبطاً للمونو أمين أوكسيداز. يبط هذا الدواء نشاط عوامل متنوعة مثل الهيستامين، و-هيدروكسي تري٦تامين والأسيتيل كولين. يقوم بزيادة التأثير الراجع للضغط للنورأدرينالين ولكنه يحيط التأثير الراجع للضغط للفينيثالامين. تشير الدراسات إلى أن نورتريبتيلين هيدروكلورايد يتداخل بنقل وتحريز وتخزين الكاتيكولامينات.

الاستطبيات: يستبب لتفريع أعراض الاكتئاب. حالات الاكتئاب الداخلي المنشأ هي الأكثر احتمالاً لأن يتم تخفيفها من حالات الاكتئاب الأخرى.

مضادات الاستطبيات:

١. **ميثبطات المونوأمين أوكسيداز:** بعد استخدام ميثبطات المونو أمين أوكسيداز لعلاج الاضطرابات النفسية بالنورتريبتيلين هيدروكلورايد أو خلال ١٤ يوماً من إيقاف العلاج بالنورتريبتيلين هيدروكلورايد مضاد استطباب بسبب زيادة خطر حدوث متلازمة السيروتونين. بعد أيضاً استخدام النورتريبتيلين هيدروكلورايد خلال ١٤ يوماً من إيقاف أحد ميثبطات المونوأمين أوكسيداز المعد لعلاج الاضطرابات النفسية مضاد للاستطباب. بعد استخدام النورتريبتيلين هيدروكلورايد عند المرضى الذي يعالج بميثبطات المونوأمين اوكسيداز مثل ليزوليد أو أزرق الميثيلين الوريدي أيضاً مضاد استطباب بسبب زيادة خطر متلازمة السيروتونين.

٢. **فرط الحساسية تجاه مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة:** من المحتمل حدوث حساسية متصالية بين النورتريبتيلين هيدروكلورايد ومرتبات الدي٦يثيازيبينات الأخرى.

٣. **احتشاء العضلة القلبية:** بعد استخدام نورتريبتيلين هيدروكلورايد مضاد استطباب خلال فترة الشفاء الحادة بعد حدوث احتشاء العضلة القلبية. **التحذيرات والاحتياطات:**

التفالم السريري وخطر الانتحار: قد يواجه كل من المرضى الكبار والأطفال الذين يعانون من اضطراب اكتئابي رئيسي (MDD)، حدوث تفاقم الاكتئاب لديهم و/أو ظهور تفكير في الانتحار والسلوك (الميل للاحتجار) أو تغيرات غير عادية في السلوك، سواء كانوا أو لم يكونوا يتناولون الأدوية المضادة للاكتئاب، يمكن أن تستمر هذه المخاطر حتى يحدث شفاء ملاحظ. يعتبر الانتحار خطراً معروفاً في حالات الاكتئاب وبعض الاضطرابات النفسية الأخرى، وتعتبر هذه الاضطرابات بحد ذاتها أقوى تنبؤ بالانتحار. ينبغي المراقبة بشكل مناسب لجميع المرضى الذين يعانون بمضادات الاكتئاب لأي مرض والملاحظة الوثيقة لأي تفاقم سريري وميل للاحتجار وتغيرات غير عادية في السلوك، وخصوصاً خلال الأشهر القليلة الأولى من نظام العلاج الدوائي، أو في أوقات تغيير الجرعة، إما زيادة أو نقصان.

إنشاج:
حماة فارما حيا - سورية
هاتف: ٠٦٦٣٩٤١ ٨٦٧٣٣٣ ٠٩٦٣
فاكس: ٠٩٦٣ ٣٣ ٨٦٧٣٩٤٣

