Nortrilen

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nortrilen 25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 25 mg de nortriptyline (équivalent à 28,45 mg de chlorhydrate de nortriptyline).

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé contient 18,1 mg de lactose monohydraté.
(Voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés : ronds, biconvexes, de couleur blanche avec une surface plane et portant la mention « NO » sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Nortrilen est indiqué chez les adultes pour le traitement des épisodes dépressifs.
Vu son effet activateur, un psychotrope à action sédative ou anxiolytique sera fréquemment associé au Nortrilen dans des cas de dépression avec composante anxieuse.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
La posologie doit être démarrée à bas niveau et progressivement augmentée en tenant compte de la réponse clinique et de tout signe d'intolérance. Les posologies qui excèdent 150 mg/jour doivent de préférence être réservées aux patients hospitalisés (jusqu'à un maximum de 200-250 mg/jour).

La posologie sera dépendante du type et de la gravité du cas, ainsi que de l'âge et de l'état clinique du patient. Les patients âgés et affaiblis doivent par principe prendre la plus faible dose efficace.

Adultes
La dose initiale est de 50 mg/jour, à prendre le matin, ou de 25 mg, à prendre 2 à 3 fois par jour, et peut si nécessaire être progressivement augmentée de 25 mg tous les deux jours jusqu'à atteindre 100-150 mg par jour ou 50 mg 2 à 3 fois par jour (dans de rares cas, jusqu'à 200 mg par jour chez des patients hospitalisés).
Les doses supplémentaires se prennent principalement le matin. La dose d'entretien est la même que la dose thérapeutique optimale.

Patients âgés
Chez les patients âgés de plus de 60 ans, la dose initiale est de 25 mg une fois par jour et peut, si nécessaire, être progressivement augmentée tous les deux jours jusqu'à atteindre 150 mg par jour.
Les doses supplémentaires se prennent principalement le matin.
La dose d'entretien est la même que la dose thérapeutique optimale.

Population pédiatrique
Nortrilen est déconseillé chez les enfants et les adolescents.
La sécurité et l'efficacité de Nortrilen chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies (voir la rubrique 4.4).
Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance rénale
La nortriptyline peut être administrée aux posologies habituelles chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique
Un dosage prudent s'impose. En cas de nécessité, il est recommandé d'effectuer une analyse de sang afin de déterminer les taux plasmatiques.

Durée du traitement
L'effet antidépresseur commence habituellement à se faire sentir au bout de 2 à 4 semaines. Le traitement antidépresseur est symptomatique et doit par conséquent être poursuivi pendant une période suffisamment longue, généralement jusqu'à six mois après la guérison, afin d'éviter toute rechute. Chez les patients souffrant de dépression (unipolaire) récurrente, il peut être nécessaire de poursuivre le traitement d'entretien pendant plusieurs années afin d'éviter tout nouvel épisode.

L'arrêt du traitement
Lors de l'arrêt du traitement, la dose du médicament doit être diminuée progressivement sur plusieurs semaines.

Mode d'administration
La dose journalière doit être atteinte progressivement. La dose principale doit toujours être administrée le matin. Les comprimés sont pris avec de l'eau.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- La phase précoce de convalescence après un infarctus du myocarde. Toute forme de bloc cardiaque, de troubles du rythme cardiaque ou d'insuffisance coronarienne. Les troubles de conduction au niveau des branches du faisceau de His.
- Glaucome à angle fermé non traité.
- Intoxications aiguës par l'alcool, aux barbituriques et aux opiacés.
- Comas.
- Antécédents d'hypertrophie prostatique et de rétention urinaire aiguë.
- Comme d'autres antidépresseurs tricycliques, la nortriptyline ne peut être utilisée conjointement avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). Chez les patients préalablement traités par un IMAO non sélectif irréversible, il convient d'attendre deux semaines avant d'entamer un traitement par Nortrilen. En cas de traitement préalable par l'IMAO réversible moclobémide, il y a lieu d'attendre au minimum un jour avant d'entamer le traitement à la nortriptyline. Le traitement par IMAO peut être démarré 14 jours après l'arrêt de la nortriptyline. L'administration concomitante de nortriptyline et d'IMAO peut déclencher un syndrome sérotoninergique. Une combinaison des symptômes suivants est possible : agitation, confusion, tremblements, myoclonies et hyperthermie (voir la rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La nortriptyline ne peut être administrée en même temps que des inhibiteurs MAO (voir les rubriques 4.3 et 4.5).

Des troubles du rythme cardiaque peuvent survenir en cas de forts dosages. Ils peuvent également se produire à des doses normales chez des patients ayant des antécédents d'affections cardiaques.

Des cas de révélation d'un syndrome de Brugada ont été rapportés chez des patients traités par nortriptyline. Le syndrome de Brugada est une maladie héréditaire rare des canaux sodiques cardiaques qui s'accompagne de modifications caractéristiques de l'ECG (sus-décalage du segment ST et anomalies de l'onde T dans les dérivations précordiales droites), qui peuvent entraîner un arrêt cardiaque et/ou une mort subite. La nortriptyline doit généralement être évitée chez les patients présentant un syndrome de Brugada ou en cas de suspicion de syndrome de Brugada. La prudence est de mise chez les patients présentant des facteurs de risque tels que des antécédents familiaux d'arrêt cardiaque ou de mort subite (voir rubriques 4.8 et 4.9).

La prudence s'impose chez les patients souffrant de convulsions, de rétention urinaire, d'hypertrophie prostatique, d'hyperthyroïdie, de symptômes paranoïaques et d'affections hépatiques et cardiaques avancées.

Les personnes âgées sont particulièrement sensibles à l'hypotension orthostatique. La nortriptyline causerait moins d'hypotension orthostatique que les autres antidépresseurs tricycliques.

Chez le patient maniaco-dépressif, l'usage des antidépresseurs peut précipiter un accès maniaque. Dans ce cas, il faut arrêter l'administration de l'antidépresseur.

L'apparition, par crises intermittentes, de troubles de la vision, d'une vision colorée ou d'une douleur oculaire, nécessite un examen ophtalmologique approfondi afin d'éliminer le glaucome avant de pouvoir continuer le traitement. Il existe, chez les patients souffrant de l'affection rare du glaucome primitif à angle étroit ou glaucome à angle fermé, un risque de développement d'un glaucome aigu déclenché par la dilatation des pupilles.

Chez les patients chez qui l'angoisse ou des troubles du sommeil dominent, il est conseillé de combiner le Nortrilen avec un neuroleptique sédatif ou un tranquillisant de type benzodiazépine à prendre le soir une heure avant le coucher.

L'administration d'anesthésiques à des patients sous traitement par antidépresseurs tricycliques et tétracycliques peut augmenter le risque d'arythmies et d'hypotension. Dans la mesure du possible, le traitement à la nortriptyline sera interrompu quelques jours avant l'intervention chirurgicale. Si une intervention d'urgence est inévitable, l'anesthésiste doit être informé du traitement suivi par le patient.

Comme décrit pour d'autres substances psychopharmaceutiques, la nortriptyline peut influencer la réponse à l'insuline et au glucose, ce qui peut nécessiter une adaptation du traitement antidiabétique chez les patients souffrant de diabète. La dépression en soi peut en outre perturber l'équilibre du glucose.

Des cas d'hyperpyrexie ont été signalés lors de l'administration concomitante d'antidépresseurs tricycliques et d'agents anticholinergiques ou neuroleptiques, en particulier par temps chaud.

En cas d'administration prolongée, l'interruption brutale du traitement peut provoquer des symptômes de sevrage tels que céphalée, malaise, insomnie et irritation. Ces symptômes n'indiquent pas une dépendance.

Lorsque la nortriptyline est utilisée pour traiter la composante dépressive de la schizophrénie, il existe un risque d'aggravation des symptômes psychotiques. La nortriptyline s'utilise de préférence en combinaison avec un neuroleptique.

Une très grande prudence s'impose lors de l'administration de nortriptyline à des patients qui souffrent d'hyperthyroïdie ou à des patients qui prennent des médicaments pour des affections thyroïdiennes, étant donné que des troubles du rythme cardiaque peuvent se développer.

Population pédiatrique
Les antidépresseurs tricycliques (ATC) ne seront pas utilisés pour le traitement de la dépression chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans en raison du manque de données relatives à leur efficacité et à leur sécurité. Le traitement par Nortrilen est associé à un risque d'effets indésirables cardiovasculaires dans toutes les catégories d'âge.

Suicide/idées suicidaires ou détérioration de l'état clinique
La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, voire d'automutilation et de suicide (comportements de type suicidaire). Ce risque persiste tant qu'une rémission significative n'est pas survenue. Comme une amélioration peut ne pas survenir durant les premières semaines de traitement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à ce qu'une telle amélioration survienne. L'expérience clinique générale montre que le risque de suicide peut augmenter dans les premières phases de la guérison.

Les patients ayant des antécédents de comportements de type suicidaire, ou ceux présentant un degré significatif d'idées suicidaires avant le début du traitement, sont connus comme ayant un plus grand risque d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide ; ils devront dès lors faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse des essais cliniques contrôlés par placebo des médicaments antidépresseurs chez des patients adultes de moins de 25 ans atteints de troubles psychiatriques montre un risque accru de comportement suicidaire avec les antidépresseurs, en comparaison au placebo.

Une surveillance étroite des patients, et en particulier ceux à haut risque, doit accompagner le traitement médicamenteux, tout particulièrement au début de celui-ci, ainsi qu'après chaque changement de posologie. Les patients (et les personnes qui s'occupent de leurs soins) doivent être alertés de la nécessité de surveiller toute détérioration de l'état clinique, tout comportement ou idée suicidaire, de même que tout changement inhabituel de comportement, et de demander immédiatement un avis médical si de tels symptômes apparaissent.

Syndrome sérotoninergique
L'administration concomitante d'antidépresseurs tricycliques, dont la nortriptyline, et d'autres agents sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs de la MAO (voir la rubrique 4.3) ou la buprénorphine peut
engendrer un syndrome sérotoninergique, qui est une maladie potentiellement mortelle (voir la rubrique 4.5).

Si un traitement concomitant avec d'autres agents sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer attentivement le patient, tout particulièrement pendant l'instauration du traitement et les augmentations de dose.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre des modifications de l'état mental, une instabilité autonome, des anomalies neuromusculaires et/ou des symptômes gastro-intestinaux.

En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, une réduction de dose ou un arrêt du traitement devra être envisagé(e) en fonction de la gravité des symptômes.

Excipients
Les comprimés contiennent du lactose monohydraté. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacodynamiques

Associations contre-indiquées
L'ajout de nortriptyline à un traitement existant par un IMAO (qu'il soit non sélectif ou sélectif de type A (moclobémide) ou de type B (sélégiline)) est à déconseiller en raison du risque de déclenchement d'un syndrome sérotoninergique (voir la rubrique 4.3).

Associations à déconseiller
Agonistes des récepteurs adrénergiques : l'effet antihypertenseur de la clonidine, de la réserpine, du méthyldopa, de la bétanidine et de la guanéthidine peut être diminué sous l'action de la nortriptyline. En cas de traitement par des antidépresseurs tricycliques, il y a lieu de procéder à une nouvelle mise au point du traitement antihypertenseur.

Sympathicomimétiques : l'action pharmacologique des agents sympathicomimétiques peut être renforcée par la nortriptyline. Tel est le cas, par exemple, des effets cardiovasculaires de l'adrénaline, de l'éphédrine, de l'isoprénaline, de la noradrénaline, de la phényléphrine et de la phénylpropanolamine (principes actifs d'anesthésiques locaux et systémiques et des décongestionnants nasaux).

Anticholinergiques : les antidépresseurs tricycliques peuvent renforcer l'effet de ces médicaments au niveau de l'œil, du système nerveux central, du système intestinal et de la vessie. L'administration concomitante de ces agents doit être évitée en raison d'un risque accru d'iléus paralytique, d'hyperpyrexie, etc.

Médicaments allongeant l'intervalle QT, notamment les antiarythmiques tels que la quinidine, les antihistaminiques astémizole et terfénadine, certains antipsychotiques (notamment le pimozide et le sertindole), le cisapride, l'halofantrine et le sotalol peuvent augmenter le risque d'arythmies ventriculaires lorsqu'ils sont administrés en même temps que des antidépresseurs tricycliques.

Antimycotiques : les antimycotiques tels que le fluconazole et la terbinafine augmentent les concentrations plasmatiques des antidépresseurs tricycliques et donc la toxicité associée. Des cas de syncope et de torsades de pointes ont été signalés.

Associations dont l'utilisation exige la prudence

Des médicaments sérotoninergiques, tels que la buprénorphine, car le risque de syndrome sérotoninergique, qui est une maladie potentiellement mortelle, est accru (voir la rubrique 4.4).

La nortriptyline peut fortement augmenter l'effet sédatif central de l'alcool, des barbituriques et d'autres médicaments qui répriment le système nerveux central.

Interactions pharmacocinétiques

Influence d'autres médicaments sur les propriétés pharmacocinétiques des antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques, dont fait partie la nortriptyline, sont métabolisés dans le foie par l'isoenzyme CYP 2D6 du cytochrome P450. Le CYP 2D6 est polymorphe dans la population.
L'isoenzyme CYP 2D6 peut être inhibé par divers psychotropes et autres médicaments tels que les neuroleptiques, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, à l'exclusion du citalopram qui est un inhibiteur très faible, les bêtabloquants et les antiarythmiques plus récents. Ces médicaments peuvent engendrer une importante inhibition du métabolisme des antidépresseurs tricycliques et donc une augmentation prononcée des concentrations plasmatiques.

Les barbituriques et autres inducteurs enzymatiques peuvent réduire les concentrations plasmatiques d'antidépresseurs tricycliques et donc affaiblir l'effet antidépresseur.

La cimétidine, le méthylphénidate et les antagonistes calciques augmentent les concentrations plasmatiques des antidépresseurs tricycliques et la toxicité associée.

Les antidépresseurs tricycliques et les neuroleptiques inhibent leur métabolisme respectif. Il peut en résulter un abaissement du seuil convulsif et le déclenchement de convulsions. Il peut être nécessaire d'adapter le dosage de ces médicaments.

Les antimycotiques tels que le fluconazole et la terbinafine augmentent les concentrations plasmatiques de l'amitriptyline et de la nortriptyline.

L'acide valproïque peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de la nortriptyline. Une surveillance clinique est donc recommandée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
La prise de Nortrilen pendant la grossesse est déconseillée, à moins qu'elle ne soit strictement indispensable et que son utilité thérapeutique soit supérieure au risque présent pour le fœtus.
La prise de doses élevées d'antidépresseurs tricycliques au cours du troisième trimestre de grossesse peut donner lieu chez le nouveau-né à des symptômes tels des troubles neurologiques.
Lors de l'administration d'amitriptyline à des femmes enceintes jusqu'à la date d'accouchement, une léthargie a été signalée chez le nouveau-né, tandis que l'administration de nortriptyline (un métabolite de l'amitriptyline) n'a donné lieu qu'à une rétention urinaire.

Allaitement
Étant donné que la nortriptyline ne se retrouve qu'en faibles concentrations dans le lait maternel, il est peu probable qu'administrée aux doses thérapeutiques, cette substance ait une influence sur le nouveau-né. La dose par poids corporel (en mg/kg) transmise à l'enfant est égale à environ 2% de la dose journalière (en mg/kg) prise par la mère. Lors du traitement à la nortriptyline, l'allaitement peut être poursuivi dans la mesure où il est cliniquement essentiel, mais le nouveau-né doit faire l'objet d'une surveillance attentive, en particulier au cours des quatre premières semaines suivant la naissance.

Fertilité
Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet de la nortriptyline sur la fertilité animale et humaine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La nortriptyline n'est pas un somnifère puissant.
Néanmoins, des problèmes de vigilance et de concentration doivent être attendus chez les patients à qui l'on a prescrite des psychotropes. Ces derniers doivent donc être mis en garde quant à leur aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
La nortriptyline peut s'accompagner d'effets indésirables de nature équivalente à ceux des autres antidépresseurs tricycliques.
Certains effets indésirables surviennent en début de traitement et diminuent généralement au fur et à mesure que le traitement se poursuit. En cas de forte intensité, il est généralement recommandé de diminuer la dose ou d'arrêter le traitement.
Certains effets indésirables mentionnés ci-dessous, notamment les maux de tête, les tremblements, les troubles de l'attention, la sécheresse de la bouche, la constipation et la baisse de libido, peuvent également être des symptômes de dépression et leur intensité diminue habituellement à mesure que la dépression s'améliore.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau
Le tableau ci-dessous décrit les effets indésirables classés par système d'organes et fréquence: très fréquent: ≥ 1/10; fréquent: ≥ 1/100, < 1/10; peu fréquent: ≥ 1/1 000, < 1/100; rare: ≥ 1/10 000, < 1/1 000, très rare: < 1/10 000; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Terme préféré
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Insuffisance médullaire, agranulocytose, leucopénie, éosinophilie, thrombocytopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare	Diminution de l'appétit
	Fréquence indéterminée	Hyponatrémie
Affections psychiatriques	Fréquent	Confusion, diminution de la libido
	Peu fréquent	Hypomanie, manie, angoisse, insomnie, cauchemars
	Rare	Délire (chez les personnes âgées), hallucinations

	Fréquence indéterminée	Idées suicidaires et comportement suicidaire*
Affections du système nerveux	Très fréquent	Tremblements, vertiges, maux de tête
	Fréquent	Troubles de l'attention, dysgueusie, paresthésies, ataxie
	Peu fréquent	Convulsions
	Fréquence indéterminée	Syndrome sérotoninergique**
Affections oculaires	Très fréquent	Troubles de l'accommodation
	Fréquent	Mydriase
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	Très fréquent	Palpitations, tachycardie
	Fréquent	Bloc atrioventriculaire, bloc de branche
	Rare	Arythmies
	Fréquence indéterminée	Syndrome de Brugada (révélation)
Affections vasculaires	Fréquent	Hypotension orthostatique
	Peu fréquent	Hypertension
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées, constipation, bouche sèche
	Peu fréquent	Diarrhée, vomissements, œdème de la langue
	Rare	Gonflement des glandes salivaires, iléus paralytique
Affections hépatobiliaires	Rare	Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Hyperhidrose
	Fréquent	Éruption cutanée, urticaire, œdème du visage
	Rare	Alopécie, réaction de photosensibilité
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Troubles de l'érection
	Rare	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue
	Rare	Fièvre
Investigations	Fréquent	Prise de poids, anomalie de l'ECG, allongement de l'intervalle QT sur l'ECG, élargissement du complexe QRS sur l'ECG
	Peu fréquent	Augmentation de la pression intraoculaire
	Rare	Perte de poids, anomalie de la fonction hépatique, augmentation du taux de phosphatase alcaline dans le sang, élévation des transaminases

*Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par Nortrilen ou peu après l'arrêt du traitement (voir la rubrique 4.4).
** Cet événement a été rapporté pour des médicaments sérotoninergiques tels que la classe thérapeutique des antidépresseurs tricycliques (voir la rubrique 4.4 et 4.5).

Description d'effets indésirables sélectionnés
Des études épidémiologiques, réalisées principalement chez des patients âgés de 50 ans et plus, montrent une augmentation du risque de fractures osseuses chez les patients recevant des ISRS et des antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme conduisant à l'augmentation de ce risque est inconnu.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique :
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Les réactions au surdosage varient considérablement d'une personne à l'autre. Les enfants sont particulièrement sensibles à la cardiotoxicité et aux convulsions.
Chez les adultes, des doses supérieures à 500 mg ont entraîné une intoxication modérée à sévère et des doses inférieures à 1000 mg sont apparues mortelles.

Le surdosage avec les antidépresseurs tricycliques est en général une situation dangereuse; un état d'intoxication grave peut être attendu après une prise au-delà de 1 g. Les enfants semblent être particulièrement vulnérables et des cas mortels ont été signalés après la prise de quelques centaines de mg d'antidépresseurs tricycliques.

Symptômes
Les symptômes peuvent survenir de façon aussi bien lente et progressive que rapide et brutale.

Pendant les premières heures, on observe essentiellement une somnolence ou un état d'excitation accompagné d'une agitation, voire d'hallucinations dans certains cas.

Les symptômes suivants sont généralement observés : effets anticholinergiques : mydriase, tachycardie, rétention urinaire, sécheresse des muqueuses, diminution de la motilité intestinale, convulsions, fièvre, installation soudaine d'une dépression du système nerveux central, diminution de la conscience évoluant vers le coma, la dépression respiratoire.
Les symptômes cardiaques sont essentiellement les suivants : tachyarythmies ventriculaires, torsades de pointe et fibrillation ventriculaire, insuffisance cardiaque, hypotension et choc cardiogène. Habituellement, l'ECG montre un allongement de l'intervalle PR, un élargissement du complexe QRS, un allongement de l'intervalle QT, un aplanissement ou une inversion de l'onde T, une dépression du segment ST et une intensité variable du blocage cardiaque évoluant vers l'arrêt cardiaque. L'élargissement du complexe QRS est généralement directement proportionnel à la gravité de la toxicité après un surdosage aigu. Acidose métabolique et hypokaliémie.
Au réveil, les symptômes suivants peuvent survenir : confusion, agitation, hallucinations et ataxie.

Des cas de révélation d'un syndrome de Brugada et des profils ECG évocateurs d'un syndrome de Brugada associés à un surdosage de nortriptyline ont été rapportés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation.

Traitement
Admission dans une unité de soins intensifs pour un traitement symptomatique et des mesures thérapeutiques.
Lavage d'estomac, même longtemps après la prise, et administration de charbon actif.
Une observation clinique stricte, accompagnée d'un suivi continu de la fonction cardiaque par ECG (pendant 3 à 5 jours), est indiquée, y compris dans les cas apparemment bénins; observation de l'état de conscience, du rythme cardiaque, de la pression artérielle et de la respiration.

Les électrolytes sériques et les gaz du sang doivent être contrôlés à intervalles réguliers.
Au besoin, il y a lieu de prévoir une intubation afin de maintenir les voies respiratoires dégagées. La mise sous assistance respiratoire est indiquée afin de prévenir un éventuel arrêt respiratoire.
L'élargissement du complexe QRS, l'insuffisance cardiaque et les arythmies ventriculaires peuvent éventuellement être traitées par l'alcalinisation du sang (administration de bicarbonate ou hyperventilation modérée) et l'administration rapide de chlorhydrate de sodium hypertonique (100 à 200 mmol Na^+) en perfusion.

Des antiarythmiques conventionnels peuvent être administrés par exemple, en cas d'arythmies ventriculaires, 50-100 mg de lidocaïne i.v. (1 à 1,5 mg/kg), suivie d'une administration i.v. de 1 à 3 mg/min. Si nécessaire, recourir à la cardioversion ou la défibrillation.
Le collapsus vasculaire est traité par des expanseurs du volume plasmatique. Dans les cas graves, de la dobutamine peut être administrée à un dosage initial de 2 à 3 µg/kg/min; cette dose peut être augmentée progressivement en fonction de la réponse. Ne pas administrer d'épinéphrine
Les convulsions peuvent être traitées à l'aide de diazépam 10 à 20 mg i.v..

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antidépresseurs tricycliques, code ATC : N06AA10.

Mécanisme d'action
Nortrilen ou la nortriptyline est un antidépresseur tricyclique doué de propriétés thymoanaleptiques. Il appartient au groupe monométhylé des antidépresseurs tricycliques et se caractérise avant tout par un effet psychostimulant, désinhibiteur et thymoanaleptique, son effet sédatif central étant faible.
Chez l'animal, le Nortrilen exerce un effet antagoniste sur le ptosis provoqué par la tétrabénazine ou la réserpine, de même qu'il antagonise l'immobilité et la catalepsie induites par la tétrabénazine. Les effets pharmacologiques des thymoanaleptiques et de nortriptyline sont supposés être liés à une potentialisation des mécanismes noradrénergiques et sérotoninergiques.
Le Nortrilen inhibe la recapture de la noradrénaline (NA) et de la sérotonine (5-HT) au niveau des synaptosomes du cerveau de rat. Le rapport entre les effets inhibiteurs NA/5-HT est de 0,013.
L'activité anticholinergique du Nortrilen est modérée.
Le Nortrilen exerce une influence favorable sur les troubles pathologiques de l'humeur ; chez des patients inhibés et apathiques son effet activateur peut être important.
L'effet psychostimulant et désinhibiteur se manifeste rapidement dans la première semaine du traitement, tandis que l'action thymoanaleptique n'est décelable qu'après un délai de 2 à 4 semaines.
La durée du traitement varie d'un sujet à l'autre, mais en général un traitement antidépresseur ne doit pas être arrêté trop vite, et dure en général de plusieurs semaines à quelques mois (la limite moyenne est de 6 mois).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
L'absorption de la nortriptyline se fait plutôt lentement : la concentration sérique maximale est atteinte environ 5 heures après l'administration orale.

Distribution
Le taux de métabolisation lors du premier passage par le foie est d'environ 50%.
La fixation aux protéines du sérum (plus de 95%) et aux protéines du tissu est très haute.
Le volume apparent de distribution est d'environ 20 l/kg.
Des concentrations élevées ont été observées surtout au niveau du foie, des poumons et des reins.
La nortriptyline est sécrétée dans le lait maternel à des quantités correspondant aux taux sériques.

Biotransformation
Le métabolisme est complet et se fait principalement par la N-déméthylation et une hydroxylation au niveau du carbone-10 du noyau du dibenzocycloheptadiène suivie par une glucuroconjugaison. L'excrétion se fait par voie urinaire.

Elimination
La demi-vie biologique montre une forte variation individuelle autour d'une moyenne de 36 heures.
Même lors d'une prise quotidienne unique, la concentration plasmatique peut varier d'un facteur 2.
La clairance est d'environ 0,8 l/min et la concentration plasmatique thérapeutique est de 50 à 150 ng/ml (190 à 570 nmol/l).

5.3 Données de sécurité précliniques

Pas de données disponibles.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau :
Amidon de maïs
Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Copovidone
Glycérol (85%)
Talc
Stéarate de magnésium

Enrobage :
Dioxyde de titane (E171)
Hypromellose (5mPaS)
Macrogol 6000

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Pilulier en polyéthylène haute densité avec 50 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Lundbeck s.a.
Stephanie Square Centre
Avenue Louise 65/11
1050 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE435452

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 01 novembre 1966
Date de dernier renouvellement : 07 décembre 2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 04/2024
Date de mise à jour du texte : 04/2024