

1. LEGEMIDLETS NAVN

Abbonate 20 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder tranylcyprominsulfat, tilsvarende 20 mg tranylcypromin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 0,3 mg kochenillerød A (E 124).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Rød, rund (med diameter på ca. 9 mm), konveks tablett med en V-formet delestrek på den ene siden.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Til behandling av alvorlig depressive episoder hos voksne med behandlingsresistent alvorlig depressiv lidelse hvor adekvat behandling med to standard antidepressiva (inkludert trisykliske antidepressiva) og forsterkning med f.eks. litium ga utilstrekkelig behandlingsrespons.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal kun forekomme under medisinsk tilsyn av en psykiater.

Pasienten bør få kostholdsrad av en ernæringsfysiolog med kunnskap om psykiske lidelser og muligheten for interaksjoner mellom mat og legemiddelet, siden tyraminrik mat bør unngås (se pkt. 4.5).

En behandlingsfri periode er nødvendig ved bytte fra visse andre antidepressiva til Abbonate eller omvendt (se pkt. 4.4 og 4.5). Den behandlingsfrie perioden bør være minst fem ganger halveringstiden til det andre legemidlet og de aktive metabolittene og bør vanligvis være i minst 7 dager. Hvis det byttes fra Abbonate til en annen behandling som ikke er kompatibel med tranylcypromin, bør den behandlingsfrie perioden være 14 dager. Ved oppstart av Abbonate skal kun 10 mg/dag forskrives den første uken av behandlingen. Ved bytte fra fluoksetin til Abbonate bør den behandlingsfrie perioden være 4 uker (se pkt. 4.5). Det anbefales å konsultere avsnitt 5.2 i preparatomtalen til det aktuelle produktet for den nødvendige behandlingsfrie perioden.

Tabletten skal svelges hel eller delt med et glass vann.

Den totale daglige dosen kan om nødvendig deles inn i to til tre doser per dag (se pkt. 4.4). Den første dosen bør tas på morgenen. Dagens siste dose bør tas ved lunsjtid og senest klokken 15 for å unngå søvnforstyrrelser.

Anbefalt startdose er 10 mg tranylcypromin én gang daglig om morgenen.

Dosen justeres individuelt basert på pasientens respons og alvorlighetsgraden av sykdommen. Om nødvendig kan den daglige dosen økes etter 1-3 uker med 10 mg tranylcypromin avhengig av effekten og med hyppig overvåking av blodtrykk i stående og liggende stilling.

Vanligvis er den effektive dosen 20-40 mg/dag. Hvis den terapeutiske responsen er utilstrekkelig kan den daglige dosen økes ytterligere med 10 mg på ukentlig basis, opp til en maksimal daglig dose på 60 mg/dag, veiledet av forekomsten av bivirkninger. Den antidepressive effekten oppnås vanligvis etter en behandlingsvarighet på 3 til 6 uker, men det kan ta lengre tid avhengig av dosering og titrering.

Etter å ha oppnådd en tilstrekkelig respons med tanke på de depressive symptomene, bør behandling med Abbonate fortsette i 4 til 6 måneder for å forhindre tilbakefall. En vedlikeholdsdose på 20-40 mg/dag er i mange tilfeller tilstrekkelig, men dersom depresjonen gjenoppstår etter en dosereduksjon kan det være nødvendig med en vedlikeholdsdose på 50-60 mg/dag.

En daglig dose høyere enn 60 mg er ikke anbefalt siden tilgjengelig sikkerhetsdata er utilstrekkelig.

Plutselig seponering av langvarig behandling med Abbonate bør unngås, da dette kan føre til abstinenssymptomer som angst, rastløshet, søvnløshet, døsighet eller delirium (se pkt. 4.8). Behandling bør derfor seponeres ved langsom dosereduksjon over en periode på minst to uker.

Pediatrik populasjon

Abbonate er kontraindisert hos barn og ungdom under 18 år (se pkt. 4.3).

Eldre (over 65 år)

Hos eldre pasienter bør det startes med den laveste dosen (10 mg/dag), og dosen kan økes ukentlig med maksimalt 10 mg/dag og med hyppig overvåking av blodtrykket (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke tilstrekkelig erfaring med bruk av Abbonate i behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør derfor ikke behandles med Abbonate (se pkt. 4.3). Andre pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Abbonate er kontraindisert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- feokromocytom
- karsinoide svulster
- mistanke om eller nylig historie med kardiovaskulær hendelse
- vaskulære misdannelser som aneurismer
- hypertensjon eller kardiovaskulære sykdommer som er alvorlige eller vanskelige å kontrollere
- nedsatt leverfunksjon eller leversykdom
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller nyresykdom
- porfyri
- diabetes insipidus
- ondartet hypertermi, historie med ondartet hypertermi
- akutt delirium
- akutt forgiftning med CNS-dempende legemidler (dvs. beroligende midler, analgetika og psykotrope stoffer som antipsykotika, antidepressiva, litium) og alkohol
- samtidig bruk av:
 - legemidler med sterk serotonin-reopptakshemming, som alle selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI, som citalopram, escitalopram, fluoksetin,

- fluvoksamin, paroksetin, sertralin) og selektive serotonin-noradrenalin-reopptakshemmere (SNRI, som venlafaksin og duloksetin).
- trisykliske antidepressiva (som klomipramin, imipramin, amitriptylin, desipramin, nortriptylin og protriptylin)
- andre MAO-hemmere (som fenelzin)
- serotoninagonister som triptaner for behandling av migrene
- buspiron
- sympatomimetika (f.eks. i legemidler som øker blodtrykket, og i visse legemidler for nese, hoste eller influensa og legemidler mot ADHD)
- petidin, tramadol, dekstrometorfan (dekstrometorfan tilgjengelig i hostestillende midler)
- bruk hos barn og ungdom under 18 år.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter med blodtrykksproblemer

Pasienter med moderat forhøyet eller lavt blodtrykk eller pasienter med økt risiko for hypersensitive reaksjoner (f.eks. hypertyreose) bør kun bruke Abbonate under hyppig overvåking av blodtrykket. Dersom blodtrykket avviker fra normalen før behandling, bør risikoen for ytterligere påvirkning på blodtrykket veies opp mot den potensielle fordelen med Abbonate. Abbonate skal ikke forskrives til pasienter med kardiovaskulær risiko (se pkt. 4.3).

Ortostatiske reaksjoner med hypotensjon er svært vanlige og kan motivere til bruk av delt dose, dosereduksjon eller endring av legemiddel.

Mat og drikke

Tyraminrik mat og drikke bør ikke inntas fra dagen behandlingen starter til 14 dager etter behandling med Abbonate (se pkt. 4.5).

Pasienter med psykiatrisk komorbiditet

Noen effekter av legemidler mot depresjon kan være lik symptomer på psykiske lidelser. Abbonate kan forverre nåværende symptomer som angst og agitasjon. Ved episoder av mani bør Abbonate seponeres umiddelbart (se pkt. 4.8). Det samme gjelder ved (forverring eller eksisterende) psykotiske symptomer hos pasienter med depressive episoder med psykotiske trekk.

Spesiell forsiktighet bør utvises hos pasienter med historie for narkotika- eller alkoholmisbruk.

Selv mord/selv mordstanker eller klinisk forverring

Tranlycypromin kjennetegnes av en betydelig akutt toksisitet ved overdosering (se pkt. 4.9). Dette bør også vurderes ved forskrivning til pasienter med selvmordsrisiko.

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

Hos pasienter med en historie med selvmordsatferd eller de som hadde uttalt selvmordstanker før behandling, er risikoen for selvmordstanker økt. Disse pasientene bør derfor overvåkes nøye under behandlingen. En metaanalyse av placebokontrollerte kliniske studier av antidepressiva hos voksne pasienter med psykiske lidelser viste økt risiko for selvmordsatferd med antidepressiva sammenlignet med placebo hos pasienter under 25 år.

Tett oppfølging av pasienter og spesielt de med høy risiko for selvmord bør følge med medikamentell behandling, spesielt tidlig i behandlingen og etter doseendringer. Pasienter (og omsorgspersoner for pasienter) bør varsles om behovet for overvåking av klinisk forverring, selvmordsadferd eller selvmordstanker og uvanlige endringer i adferd. Øyeblikkelig legehjelp bør oppsøkes dersom disse symptomene oppstår.

Serotonergt syndrom

Serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand, kan oppstå ved tranlylcypromin behandling. Dette er spesielt tilfelle ved samtidig bruk av andre legemidler som kan påvirke det serotonerge neurotransmittersystemet (inkludert triptaner, SSRI, SNRI, litium, sibutramin, johannesurt (*Hypericum perforatum*), fentanyl og dets analoger, tramadol, deksstrometorfan, tapentadoln, petidin, metadon, pentazocin, buprenorfin og nalokson) eller legemidler som kan påvirke metabolismen av serotonin (inkludert MAO-hemmere, f.eks. metylenblått), med forløpere av serotonin (som tryptofantilskudd), eller med antipsykotika eller andre dopaminantagonister (se pkt. 4.3 og 4.5).

Symptomer på serotonergt syndrom kan inkludere endringer i mental status (f.eks. agitasjon, hallusinasjoner, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, ustabil blodtrykk, hypertermi), nevromuskulære lidelser (f.eks. hyperrefleksi, inkoordinasjon) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, oppkast, diaré).

Serotonergt syndrom i sin mest alvorlige form kan ligne på malignt nevroleptikasyndrom. Dette inkluderer symptomer som hypertermi, muskelstivhet, autonom ustabilitet med mulige raske svingninger av vitale tegn og endringer i mental status.

Hvis samtidig behandling med tranlylcypromin og andre legemidler som kan påvirke de serotonerge og/eller dopaminerge neurotransmittersystemene er klinisk berettiget, anbefales det å utføre nøye observasjon av pasienten, spesielt ved oppstart av behandling og doseøkning (se pkt. 4.3 og 4.5). Samtidig bruk av tranlylcypromin og forløpere av serotonin (som tryptofantilskudd) anbefales ikke (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pasienter med epilepsi

Abbonate kan senke anfallsterskelen. Abbonate må derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med en historie med anfall.

Pasienter med diabetes mellitus

Hos pasienter med diabetes kan behandling med Abbonate påvirke blodsukkeret. Doseringen av insulin og/eller orale hypoglykemiske legemidler må kanskje justeres (se pkt. 4.5).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det er utilstrekkelig erfaring med bruk av Abbonate til behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min og pasienter som gjennomgår dialyse) bør derfor ikke behandles med Abbonate (se pkt. 4.3). Andre pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør overvåkes nøye (se pkt. 4.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Abbonate er kontraindisert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Eldre

Eldre er generelt mer følsomme for ortostatisk hypotensjon.

Ved behandling av eldre pasienter bør dosen økes langsommere med regelmessig overvåking av blodtrykket. De administrerte daglige dosene bør holdes så lave som mulig (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer

Abbonate inneholder kochenillerød A (E 124), som kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som påvirker effekten av tranlylcypromin

Abbonate bør ikke tas sammen med følgende legemidler (se pkt. 4.3):

- legemidler med sterk serotonin-reopptakshemming, som alle selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI, som citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertraline) og selektive serotonin-noradrenalin-reopptakshemmere (SNRI, som

venlafaksin og duloksetin) og andre serotonerge legemidler (buprenorfin, nalokson) (risiko for å provosere serotonergt syndrom med symptomer som hypertensjon, irritabilitet, hypertermi, noen med dødelig utfall).

- trisykliske antidepressiva (som klomipramin, imipramin, amitriptylin, desipramin, nortriptylin og protriptylin) (risiko for serotonergt syndrom).
- andre MAO-hemmere (som fenelzin) (en kraftig økning i blodtrykket er rapportert). Ved bytte fra en annen MAO-hemmer til Abbonate eller omvendt, bør en behandlingsfri periode på minst 7 dager generelt observeres og kun 10 mg/dag bør foreskrives i den første uken av behandlingen med tranylcypromin.
- serotoninagonister som triptaner for behandling av migrene (risiko for serotonergt syndrom).
- buspiron (en kraftig økning i blodtrykket er rapportert).
- sympatomimetika, f.eks. legemidler som øker blodtrykket, og i visse legemidler for nese, hoste eller influensalegemidler (risiko for forekomst av en alvorlig hypertensiv krise) og legemidler mot ADHD
- petidin, tramadol, deksmetorfan (finnes i hostestillende midler) (livstruende bivirkninger i sentralnervesystemet eller livstruende effekter på åndedretts- og sirkulasjonsfunksjonen er mulig).

Den ekstremt lave konsentrasjonen av adrenalin eller noradrenalin i lokalbedøvelse (f.eks. tannbehandlinger) eller i øyedråper representerer ikke en spesiell risiko for pasienter behandlet med tranylcypromin på grunn av den alternative veien via katekol-O-metyltransferase. Kombinasjonen med selektive beta₂-agonister for inhalasjonsbruk er heller ikke forbundet med noen spesiell risiko.

Det er rapportert at kombinasjonen av MAO-hemmere og tryptofan kan forårsake atferdsmessige og nevrologiske symptomer.

Tranylcypromin påvirker effekten av andre legemidler

Den antihypertensive effekten av blodtrykkssenkende legemidler (f.eks. guanetidin, metyldopa) kan forsterkes av Abbonate. I noen tilfeller kan en økning i blodtrykket sees ved agitasjon.

Effekten av insulin og orale antidiabetiske legemidler kan økes (se pkt. 4.4).

Bivirkninger av bupropion, som epileptiske anfall og agitasjon kan forverres ved samtidig behandling med Abbonate. Kombinasjonen bør derfor unngås.

Den beroligende effekten av sentralstimulerende legemidler (nevroleptika, antidepressiva, benzodiazepiner) kan forsterkes ved samtidig bruk av Abbonate (se pkt. 4.3).

Interaksjoner under operasjon og tannbehandling

14 dager før et planlagt kirurgisk inngrep med anestetika eller visse analgetika bør seponering av Abbonate vurderes, da interaksjoner av irreversible MAO-hemmere (f.eks. tranylcypromin) er rapportert med anestetika, som i noen tilfeller var alvorlige (ustabil sirkulasjon, komatøse tilstander). Petidin, et sterkt smertestillende middel som brukes f.eks. i postoperativ smertebehandling bør ikke gis til pasienter som bruker tranylcypromin (se pkt. 4.3).

Muligheten for overstimulering av det sympatiske nervesystemet er alltid til stede hos pasienter som behandles med Abbonate.

Inhalasjonsanestetika, bortsett fra eter, utgjør ingen ekstra risiko, utover den grunnleggende risikoen ved selve inhalasjonsanestetika.

Disse interaksjonene gjelder også for kortvarig bruk av legemidlene som er oppført ovenfor.

Interaksjoner med mat (se pkt. 4.4)

Pasienter som behandles med MAO-hemmere bør være nøye med på inntak av biogene aminer (tyramin og fenyletylamin) fra behandlingsstart til 14 dager etter avsluttet behandling. Under behandling med MAO-hemmere er bivirkninger (spesielt endringer i blodtrykk) allerede mulig fra betydelige lave nivåer av tyramin (6 mg) og fenyletylamin (1 mg) per måltid.

Alvorlig økning i blodtrykk som kan være dødelig er en forventet reaksjon ved inntak av 25 mg tyramin per måltid av en pasient som behandles med MAO-hemmere.

Andelen av tyramin som absorberes er relativt høy ved små måltider og ved samtidig bruk av alkohol. Biogene aminer kan akkumulere i mat gjennom mikrobielle metabolske prosesser: i en normal fermenteringsprosess under produksjonsprosessen, men også ved varm oppbevaring eller skadet emballasjemateriale.

All mat bør derfor brukes så ferskt som mulig. Følgende produktgrupper har høyt innhold av tyramin og bør derfor unngås: all blå og modnet ost; alkoholholdig drikke (spesielt rødvin); øl (også alkoholfri); proteinrik mat som ikke er fersk eller hvor tilberedningen involverer hydrolyse, fermentering, saltlegging eller tørking; sylting eller hending; modnet kjøtt; fisk og fjærkre; alle fermenterte soya produkter; surkål; bønnevikke; konsentrerte gjærekstrakter; bananskall.

Effekten av alkohol kan økes ved samtidig bruk av Abbonate.

Pasienten bør få kostholdsråd av en ernæringsfysiolog med kunnskap om psykiske lidelser og muligheten for interaksjoner mellom mat og legemiddelet, siden tyraminrik mat bør unngås.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Abbonate er ikke anbefalt for kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon. Fertile pasienter som har blitt forskrevet Abbonate bør rådes til å kontakte lege øyeblikkelig hvis de blir gravide eller dersom de planlegger å bli gravide for å bytte til et annet legemiddel.

Graviditet

Det er ikke tilstrekkelig data fra bruk av Abbonate hos gravide kvinner. Det er heller ingen tilstrekkelige dyrestudier med hensyn på reproduksjonstoksicitet av tranylcypromin (se pkt. 5.3). Negative effekter av tranylcypromin under graviditet er mulig på grunn av redusert blodstrøm i livmoren og morkaken. Abbonate er ikke anbefalt under graviditet.

Amming

Abbonate skilles ut i morsmelk. Amming under behandling med Abbonate medfører risiko for barnet som ammes. Abbonate bør ikke brukes under amming. Hvis bruk av Abbonate er klart nødvendig bør amming avbrytes.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effekten av tranylcypromin på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Abbonate har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Dette gjelder i større grad ved inntak av alkohol og/eller i kombinasjon med andre stoffer som virker på sentralnervesystemet. Pasienter bør derfor ikke kjøre bil eller andre kjøretøy, bruke elektriske verktøy eller maskiner eller utføre andre potensielt farlige aktiviteter ved oppstart av behandlingen. Med ytterligere erfaring med den enkelte pasients reaksjon på tranylcypromin i løpet av behandlingen, kan evnen til å kjøre bil og bruke maskiner fastslås.

4.8 Bivirkninger

Abbonate skal seponeres umiddelbart hvis en manisk episode oppstår (se pkt. 4.4).

Følgende bivirkninger kan forventes svært ofte, spesielt i begynnelsen av behandlingen: søvnforstyrrelser, hypotensjon, ortostatiske reaksjoner (ortostatisk hypotensjon).

Bivirkningstabell

Organklasse system	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1 000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1,000)	Svært sjeldne (<1/10 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Anemi, leukopeni, nøydropeni, agranulocytose, trombocytopeni		
Psykiatriske lidelser		Angst, agitasjon, rastløshet		Psykologisk avhengighet	Hallusinasjoner, forvirring	Selv mordstanker, selvmordsatferd ¹
Nevrologiske sykdommer	Søvnløshet, søvnforstyrrelser	Svimmelhet, munntørrehet, fatigue		Epileptiske anfall	Polyneuropati	Døsighet, tremor
Øyesykdommer					Akkomodativ dysfunksjon	
Sykdommer i øre og labyrint						Tinnitus
Hjertesykdommer		Palpitasjoner				
Karsykdommer	Hypotensjon, ortostatiske reaksjoner, (ortostatisk hypotensjon)		Hypertensjon ² , intrakraniell blødning ³	Ødem		
Gastrointestinale sykdommer				Forstoppelse, diaré		Kvalme, med eller uten oppkast, uspesifikke gastrointestinale symptomer
Sykdommer i lever og galleveier					Leverdysfunksjon, økt leverenzymaktivitet	
Hud- og underhudssykdommer				Svette	Hårtap, allergisk hudutslett	

Organklasse system	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1 000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1,000)	Svært sjeldne (<1/10 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Muskelkramper, muskelsmerter	Leddsmerter	
Sykdommer i nyre og urinveier					Nedsatt urinproduksjon, i sammenheng med syndrom med upassende ADH-sekresjon	Dysuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				Anorgasmi, erektil dysfunksjon, unormal ejakulasjon		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Vektøkning, vekttap, svakhet			Hypertermi	Brystsmerter, kuldefølelse, utmattelse

¹ Tilfeller av selvmordstanker under behandling med legemidler som inneholder samme virkestoff som Abbonate 20 mg tabletter, filmdrasjerte, eller kort tid etter avsluttet behandling (se pkt. 4.4).

² Hypertensjon til hypersensitiv krise med takykardi, rødme, hodepine (spesielt occipital hodepine), nakkestivhet, oppkast og fotofobi.

³ Intrakraniell blødning, spesielt hvis kostholdskravene ikke overholdes (se pkt. 4.4) eller ved legemiddelinteraksjoner (se pkt. 4.5).

Plutselig seponering av langvarig behandling med Abbonate bør unngås, da dette kan føre til seponeringssymptomer som angst, rastløshet, søvnløshet, døsighet eller delirium (se pkt. 4.2). Behandlingen skal derfor seponeres ved langsom reduksjon i dosering over en periode på minst to uker.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Tranlycypromin er karakterisert av en signifikant akutt toksisitet med risiko for forgiftning som er vanskelig å behandle. Akuttenheten/legevakten bør kontaktes umiddelbart ved mistanke om overdosering. Nøye overvåkning av blodtrykket er nødvendig. Pasienten bør overvåkes nøye i minst en uke etter overdosering, siden symptomene på overdose kan være forsinket eller forlenget. Muligheten for at flere legemidler er involvert bør tas i betraktning.

Symptomer på overdosering

Livstruende symptomer på overdosering med tranlylcypromin påvirker sentralnervesystemet (forvirring, hypereksitasjon inkludert epileptiske anfall, bevisstløshet til koma, feber, hypertermi), respirasjonsfunksjon (inkludert respirasjonsstans) og det kardiovaskulære systemet (alvorlige blodtrykkssvingninger, ledningsforstyrrelser) og musklene (alvorlige muskelspasmer).

Behandling av overdosering

I tillegg til nøye overvåking av puls, blodtrykk, respirasjon og temperatur, må ressurser for styrt ventilasjon være tilgjengelig.

På grunn av den raske absorpsjonen av tranlylcypromin er tiltak for å hindre absorpsjon (hvis ventrikkelskylling benyttes, bør det kun utføres av personer med riktig opplæring og erfaring, administrering av aktivt kull) kun nyttig dersom behandling kan settes i gang kort tid etter inntak av overdose. Hemodialyse og hemoperfusjon er kun indisert innen de første timene etter inntak av overdose, og selv da er det av usikker verdi. Selv om surgjøring av urinen (f.eks. ved administrering av ammoniumklorid) fører til økt utskillelse av tranlylcypromin, bør det bemerkes at dette tiltaket kun har en begrenset effekt fordi den irreversible hemmingen av monoaminoksidase av tranlylcypromin ikke elimineres. Effektene av overdosering bør behandles symptomatisk inntil ny syntese av monoaminoksidase er gjenopprettet.

Symptomkontroll av forgiftning

Nøye overvåking av blodtrykket etter overdose er absolutt nødvendig. Pasienten bør overvåkes nøye i minst én uke etter inntak av overdosen, da symptomene på en overdose kan bli forsinket eller kan bli forlenget.

Ved hypersensitiv krise (akutt forhøyet blodtrykk over 180/100 mm HG) er antihypertensiva som nifedipin indisert. For alvorlig hypertensjon kan intravenøs fentolamin eller nitroprussid gis.

Alvorlig hypotensjon bør fortrinnsvis behandles med intravenøs væske. Hvis responsen på intravenøs væsker er utilstrekkelig, kan noradrenalin (kontinuerlig infusjon) administreres.

Ved alvorlig agitasjon og/eller uttalt skjelettmuskelstivhet anbefales behandling med benzodiazepiner. Ved alvorlige muskelkramper kan muskelavslapping med ikke-depolariserende muskelavslappende midler (pankuronium, vekuronium) og ventilasjon være nødvendig. Ved ventrikulær takyarytmi kan lidokain, prokainamid eller fenytoin vurderes. Diazepam anbefales ved kramper.

Behandling av serotonergt syndrom

Hvis det er mulig, men bare når det er tilgjengelig som oral administreringsform, kan cyproheptadin brukes ved serotonergt syndrom med 5-HT-blokkering.

Klorpromazin kan også brukes ved serotonergt syndrom med 5-HT blokkering og agiterte tilstander, men risikoen for å senke anfallsterskelen, hemming av svette, hypotensjon og dystoni bør vurderes.

For hyperpyreksi er behandling som beskrevet i avsnitt «Symptomkontroll av forgiftning» nødvendig. Behandlingen av alvorlig serotonergt syndrom på grunn av interaksjoner med serotonerge legemidler tilsvarer behandlingen som foreslås ved serotonergt syndrom på grunn av overdosering av tranlylcypromin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: psykoanaleptika. antidepressiva, MAO-hemmere, uselektive, ATC-kode: N06AF04

Tranlylcypromin tilhører gruppen av ikke-selektive og irreversible ikke-hydrazin monoaminoksidase (MAO)-hemmere. Det har en raskt virkende (innen 2-8 dager) sterk stimulerende og psykomotorisk aktiverende effekt, mens effekten på humør og den antidepressive effekten utvikles langsomt (rundt 3-5 uker).

Mekanismen for antidepressiv effekt er ikke fullstendig forstått. Innen to timer etter administrering av ikke-selektiv hemming av MAO-A og -B forhindres den intracellulære og intraneurale deaktiveringen av biogene aminer som serotonin, noradrenalin og dopamin. Dette resulterer i større tilgjengelighet av neurotransmittere i sentralnervesystemet. Selv om tranlylcypromin og dets metabolitter utskilles fullstendig innen 24 timer etter siste dose, tar det 3 til 5 dager å gjenopprette full aktivitet av enzymet monoaminoksidase på grunn av den irreversible MAO-hemmingen.

På lang sikt reduserer tranlylcypromin tettheten av β -adrenoreseptorer og serotonerge 5-HT₂-reseptorer.

Tranlylcypromin er et racemat av (-)- og (+)-isomerer: (+)-isomerer har en større hemmende effekt på monoaminoksidase, (-)-isomerer kan også hemme reopptak av noradrenalin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Tranlylcypromin absorberes raskt etter oral administrering. Maksimale plasmanivåer er forventet 0,5-3,5 timer etter bruk av orale doseringsformer. For pasienter som kronisk bruker tranlylcypromin, måles et gjennomsnittlig maksimalt plasmanivå på 112 ng/ml 2 timer etter en enkeltdose på 20 mg tranlylcypromin.

Distribusjon

Volumet av distribusjon er 1,1 til 5,7 l/kg kroppsvekt. Det er ikke kjent om tranlylcypromin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Bevis på effekten på fosterets sirkulasjon er ikke kjent.

Biotransformasjon

Primære hepatiske biotransformasjonsprodukter er p-hydoksy-tranlylcypromin og N-acetyl-tranlylcypromin. Det er kun rundt 4 % av dosen som skilles ut i urinen som uendret tranlylcypromin. Selv etter administrering av høye doser tranlylcypromin, ble ikke amfetamin identifisert som en metabolitt i urin eller plasma hos mennesker.

Eliminasjon

En halveringstid på ca. 2,5 timer ble funnet i en studie hos pasienter med depresjon etter en enkeltdose på 20 mg tranlylcypromin. Utskillelse skjer i hovedsak i form av metabolitter (hippursyre og benzosyre) til gallen og hovedsakelig via nyrene. Utskillelsen av tranlylcypromin via nyrene er sterkt avhengig av pH; lave pH-verdier fremmer utskillelsen.

Stereoselektivitet

Plasmakonsentrasjonen av (-)-isomerer er alltid høyere enn for (+)-isomerer. Maksimale blodnivåer nås vanligvis 0,5-3,5 timer etter administrering.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Begrensede data fra in vitro-studier viser ikke mutagene egenskaper til tranlylcypromin. Dyrestudier er ufullstendige med hensyn til reproduksjonstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Kalsiumhydrogenfosfat
Pregelatinisert stivelse
Kolloidal silika
Talkum

Tablettskall

Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert
Makrogol
Kochenillerød A (E 124)
Talkum
Titandioksid (E 171)
Indigokarmin (E 132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Alu-PVC/PVdC blisterpakning: 30, 60, 90 og 105 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Abboxia AB
Box 50
431 21 Mölndal
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

23-15782

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2. mai 2024

10. OPPDATERINGSDATO

02.05.2024