

26. september 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Abbonate, filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

33638

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Abbonate

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder tranylcyprominsulfat svarende til 20 mg tranylcypromin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 0,3 mg Ponceau 4R (E124).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Rød, rund (ca. 9 mm i diameter), konveks tablet med en V-formet delekærv på den ene side.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Til behandling af alvorlige, depressive episoder hos voksne med behandlingsresistent svær depression, hvor passende behandling med to standard-antidepressiva (herunder tricykliske antidepressiva) og augmentation med f.eks. lithium gav et utilstrækkeligt behandlingsrespons.

**4.2 Dosering og administration**

Behandlingen bør kun finde sted under lægelig overvågning foretaget af en psykiater.

Patienten bør modtage diætvejledning af en diætist med kendskab til psykiske lidelser samt mulige fødevareinteraktioner med lægemidlet, da fødevarer med højt indhold af tyramin bør undgås (se pkt. 4.5).

Det er nødvendigt med en behandlingsfri periode, når der skiftes fra visse andre antidepressiva til Abbonate eller omvendt (se pkt. 4.4 og 4.5). Den behandlingsfri periode bør vare mindst fem gange halveringstiden for det andet lægemiddel og de aktive metabolitter og bør generelt vare mindst 7 dage. Hvis Abbonate udskiftes med en anden behandling, som ikke er kompatibel med tranylcypromin, bør den behandlingsfri periode vare 14 dage. Ved opstart med Abbonate bør der kun udskrives 10 mg pr. dag til den første behandlingsuge. Når der skiftes fra fluoxetin til Abbonate, bør den behandlingsfri periode vare 4 uger (se pkt. 4.5). Det anbefales at søge vejledning i produktresuméet, pkt. 5.2 for det pågældende lægemiddel i den anviste behandlingsfri periode.

Tabletten bør synkes hel eller delt sammen med vand.

Om nødvendigt kan den totale dagsdosis deles i 2 eller 3 doser pr. dag (se pkt 4.4). Den første dosis bør tages om morgenen. Den sidste dagsdosis bør tages ved frokosttid og ikke senere end kl. 15 for at undgå søvnforstyrrelser.

Den anbefalede startdosis er 10 mg tranylcypromin én gang dagligt om morgenen.

Dosis justeres individuelt på baggrund af patientens respons og sygdommens sværhedsgrad. Om nødvendigt, kan den daglige dosis øges med 10 mg tranylcypromin efter 1-3 uger, afhængigt af virkningen, *og med hyppig overvågning af blodtryk i stående og liggende stilling*.

Den effektive dosis er normalt 20-40 mg pr. dag. Hvis behandlingsresponset er utilstrækkeligt, kan dagsdosis øges med yderligere 10 mg ugentligt op til maksimal dagsdosis på 60 mg pr. dag under hensyntagen til bivirkninger. Den antidepressive virkning opnås som regel efter 3 til 6 ugers behandling, men det kan tage længere tid afhængigt af dosis og titrering.

Når et tilstrækkeligt respons for de depressive symptomer er opnået, bør behandling med Abbonate fortsættes i 4-6 måneder for at forhindre tilbagefald. En vedligeholdelsesdosis på 20-40 mg pr. dag er i mange tilfælde tilstrækkelig, men hvis depressionen genopstår efter en nedsættelse af dosis, kan det blive nødvendigt med en vedligeholdelsesdosis på 50-60 mg pr. dag.

En dagsdosis højere end 60 mg anbefales ikke, da de tilgængelige sikkerhedsdata for højere doser er utilstrækkelige.

Pludselig seponering af langvarig behandling med Abbonate bør undgås, da dette kan føre til abstinenser i form af angst, rastløshed, søvnløshed, døsighed eller delirium (se pkt. 4.8). Behandlingen bør derfor seponeres ved langsom reducering i dosis over en periode på mindst to uger.

*Pædiatrisk population*

Abbonate er kontraindiceret hos børn og unge under 18 år (se pkt. 4.3).

*Ældre (over 65 år)*

Den laveste dosis (10 mg pr. dag) bør initieres ved ældre patienter, og den ugentlige dosis må ikke øges med mere end 10 mg pr. dag. Der bør yderligere foretages hyppige blodtryksmålinger (se pkt. 4.4).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Erfaringen med brugen af Abbonate hos patienter med nedsat nyrefunktion er utilstrækkelig. Patienter med svært nedsat nyrefunktion bør derfor ikke behandles med Abbonate (se pkt. 4.3). Andre patienter med nedsat nyrefunktion bør overvåges nøje (se pkt. 4.4).

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Abbonate er kontraindiceret hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Fæokromocytom
* Karcinoide tumorer
* Kardiovaskulære tilfælde eller mistanke herom i den nylige anamnese
* Vaskulære malformationer såsom aneurisme
* Hypertension eller kardiovaskulære sygdomme, der er alvorlige og vanskelige at styre
* Nedsat leverfunktion eller leversygdom
* Svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom
* Porfyri
* Diabetes insipidus
* Malign hypertermi eller malign hypertermi i anamnesen
* Akut delirium
* Akut forgiftning med CNS-undertrykkende lægemidler (dvs. sedativa, analgetika og psykofarmaka såsom antipsykotika, antidepressiva, lithium) og alkohol
* Samtidig brug af:
* Lægemidler med en stærk genoptagelseshæmning af serotonin såsom alle selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI’er, som f.eks. citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin) samt selektive serotonin-noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI’er, som f.eks. venlafaxin og duloxtin).
* Tricykliske antidepressiva (som fx clomipramin, imipramin, amitriptylin, desipramin, nortriptylin og protriptylin)
* Andre monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) (såsom phenelzin)
* Serotoninagonister som triptaner til behandling af migræne
* Buspiron
* Sympatomimetika (f.eks. ved lægemidler, der øger blodtrykket og visse lægemidler til nasalt brug og/eller mod hoste og influenza samt lægemidler mod ADHD)
* Petidin, tramadol, dextromethorfan (dextromethorfan tilgængeligt i antitussiva).
* Brug hos børn og unge under 18 år.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Patienter med blodtryksforstyrrelser

Patienter med moderat hypertension eller hypotension eller patienter med øget risiko for hypertensive reaktioner (f.eks. hyperthyreose) bør kun bruge Abbonate under hyppig overvågning af blodtrykket.

Hvis blodtrykket før behandling afviger fra normalen, bør risikoen for yderligere påvirkning af blodtrykket vejes op mod de mulige fordele ved Abbonate. Abbonate bør ikke ordineres til patienter med risiko for kardiovaskulær sygdom (se pkt. 4.3).

Ortostatiske reaktioner i forbindelse med hypotension er meget almindelige og kan danne grundlag for en opdelt dosis, dosissænkning eller en ændring af lægemiddeltype.

Mad og drikke

Tyramin-rig mad og drikke bør ikke indtages fra dagen for behandlingsstart til 14 dage efter behandling med Abbonate (se pkt. 4.5).

Patienter med psykiatriske følgesygdomme

Nogle virkninger af lægemidler mod depression kan ligne symptomer på psykisk sygdom.

Abbonate kan forværre eksisterende symptomer såsom angst og agitation. I tilfælde med maniske episoder bør Abbonate øjeblikkeligt seponeres (se pkt. 4.8). Det samme gælder i tilfælde med (forværring af eller eksisterende) psykotiske symptomer hos patienter med depression med psykotiske træk.

Der bør udvises særlig forsigtighed i forhold til patienter med narkotika- eller alkoholmisbrug i anamnesen.

Selvmord/selvmordstanker eller klinisk forværring

Tranylcypromin er karakteriseret ved betydelig akut toksicitet ved overdosis (se pkt. 4.9). Dette bør derfor ligeledes tages i betragtning ved ordinering til patienter med selvmordsrisiko.

Depression er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker, selvskade og selvmord (selvmordsforsøg). Denne øgede risiko er til stede, indtil en betydelig lindring af symptomerne er indtruffet. Der vil muligvis ikke ses en forbedring i de første uger af behandlingen, og patienter bør derfor overvåges nøje, indtil en sådan forbedring indtræder. Ifølge generel klinisk erfaring øges risikoen for selvmord ved behandlingsstart.

Hos patienter med selvmordsadfærd i anamnesen eller selvmordsforestillinger før behandling øges risikoen for selvmordstanker. Disse patienter bør derfor overvåges nøje under behandling.

En metaanalyse af placebokontrollerede kliniske forsøg med antidepressiva hos voksne patienter med psykiatriske forstyrrelser viste en øget risiko for selvmordsadfærd ved brug af antidepressiva sammenlignet med placebo hos patienter yngre end 25 år.

Nøje overvågning af patienter, i særdeleshed dem med en høj risiko for selvmord, bør følge behandling med lægemidler, især tidligt i behandlingen og efter ændringer i dosis. Patienter (og sundhedspersoner knyttet til disse patienter) bør gøres opmærksomme på nødvendigheden af at observere enhver klinisk forværring, selvmordsadfærd eller selvmordstanker og usædvanlige adfærdsændringer. Der bør straks søges lægehjælp, hvis disse symptomer opstår.

Serotoninsyndrom

Serotoninsyndrom er en potentielt livstruende lidelse, der kan opstå i forbindelse med behandling med tranylcypromin. Dette er især tilfældet ved samtidigt brug af andre lægemidler, som kan påvirke det serotonerge neurotransmittersystem (herunder triptaner, SSRI’er, SNRI’er, lithium, sibutramin, perikon, fentanyl og analoger af fentanyl, tramadol, dextromethorphan, tapentadol, petidin, metadon, pentazocin, buprenorfin og naloxon) eller lægemidler, som kan påvirke metaboliseringen af serotonin (herunder MAOI’er f.eks. metylenblåt), med forstadier af serotonin (såsom tryptofan-tilskud), eller med antipsykotika eller andre dopaminantagonister (se pkt. 4.3 og 4.5).

Symptomer på serotoninsyndrom kan inkludere ændringer i den mentale tilstand (f.eks. agitation, hallucinationer, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtryk, hypertermi), neuromuskulære lidelser (f.eks. hyperrefleksi, manglende koordination) og/eller symptomer i mavetarmkanalen (f.eks. kvalme, opkastning, diarré).

Den alvorligste variant af serotoninsyndrom kan minde om malignt neuroleptikasyndrom (MNS). Symptomer på MNS omfatter bl.a. hypertermi, muskelstivhed, autonom ustabilitet med mulige hurtige udsving i vitalparametre og i den mentale tilstand.

Hvis samtidig behandling med tranylcypromin og andre lægemidler, som muligvis påvirker det serotonerge og/eller dopaminerge neurotransmittersystem, er klinisk berettiget, anbefales det at overvåge patienten nøje, især under behandlingsstart og dosisøgning (se pkt. 4.3 og 4.5). Samtidig brug af tranylcypromin med forstadier af serotonin (såsom tryptofan-tilskud) anbefales ikke (se pkt. 4.3 og 4.5).

Patienter med epilepsi

Abbonate kan sænke grænseværdien for krampeanfald. Abbonate skal derfor bruges med forsigtighed hos patienter med krampeanfald i anamnesen.

Patienter med diabetes mellitus

Abbonate kan påvirke blodsukkeret hos patienter med diabetes. Insulindosen og/eller dosen af orale hypoglykæmiske lægemidler bør måske justeres (se pkt. 4.5).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Erfaring med brugen af Abbonate hos patienter med nedsat nyrefunktion er utilstrækkelig. Patienter med svært nedsat nyrefunktion (GRF (glomerulær filtrationshastighed) < 30 ml/min og patienter i dialyse) bør derfor ikke behandles med Abbonate (se pkt. 4.3). Andre patienter med nedsat nyrefunktion bør overvåges nøje (se pkt. 4.2).

Patienter med nedsat leverfunktion

Abbonate er kontraindiceret hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Ældre

Ældre er generelt mere sensitive i forhold til ortostatisk hypotension.

Dosis bør øges langsommere og med regelmæssig måling af blodtryk ved behandling af ældre patienter. Den administrerede daglige dosis bør holdes så lav som muligt (se pkt. 4.2).

Indholdsstoffer

Abbonate indeholder Ponceau 4R (E 124), som kan medføre allergiske reaktioner.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Lægemidler som påvirker virkningen af tranylcypromin*

Abbonate bør ikke tages sammen med følgende lægemidler (se pkt. 4.3).

* lægemidler med en høj hæmning af serotoningenoptagelse såsom alle selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI'er såsom citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin), selektive serotonin- og noradrenalin­genoptagelseshæmmere (SNRI’er, såsom venlafaxin og duloxetin) og andre serotonerge lægemidler (buprenorfin, naloxon) (risiko for fremprovokering af serotoninsyndrom med symptomer såsom hypertension, irritabilitet, hypertermi, i nogle tilfælde med fatale udfald).
* tricykliske antidepressiva (såsom clomipramin, imipramin, amitriptylin, desipramin, nortriptylin og protriptylin) (risiko for serotoninsyndrom).
* andre MAO-hæmmere (såsom phenelzin) (der er rapporteret om væsentlig stigning i blodtryk). Når der skiftes fra en anden MAO-hæmmer til Abbonate eller omvendt, bør der generelt iagttages en behandlingsfri periode på mindst 7 dage, og der bør kun ordineres 10 mg pr. dag i den første uge med tranylcypromin-behandling.
* serotoninagonister såsom triptaner til behandling af migræne (risiko for serotoninsyndrom)
* buspiron (der er rapporteret om væsentlig stigning i blodtryk).
* sympatomimetika, f.eks. lægemidler, der øger blodtrykket og visse lægemidler til nasalt brug og/eller mod hoste og influenza (risiko for tilfælde med svær hypertensiv krise) og ligeledes lægemidler mod ADHD).
* petidin, tramadol, dextromethorfan (tilgængeligt i antitussiva mod hoste) (livstruende uønskede reaktioner i centralnervesystemet (CNS) eller livstruende påvirkninger af respiratorisk funktion og kredsløbsfunktion er mulige).

De særdeles lave koncentrationer af adrenalin eller noradrenalin i lokalbedøvelse (f.eks. ved tandbehandlinger) eller i øjendråber udgør ikke en særlig risiko for patienter behandlet med tranylcypromin pga. den alternative vej via catechol-O-methyltransferase (COMT). Kombinationen med selektive beta2-agonister til inhalering er heller ikke forbundet med nogen særlig risiko.

Der er rapporteret om, at MAO-hæmmere og tryptofan kan føre til adfærdsmæssige og neurologiske symptomer.

*Tranylcypromin påvirker virkningen af andre lægemidler*

Den antihypertensive virkning af blodtrykssænkende lægemidler (f.eks. guanetidin, methyldopa) vil muligvis forøges af Abbonate. En blodtryksstigning kan i visse tilfælde ses ved agitation.

Virkningen af insulin og orale antidiabetika kan forøges (se pkt. 4.4).

Bivirkninger af bupropion såsom epileptiske anfald og agitation kan forværres ved samtidig behandling med Abbonate. Denne kombination bør derfor undgås.

Den sedative virkning af centralt virkende lægemidler (neuroleptika, antidepressiva, benzodiazepiner) kan forøges ved samtidig brug af Abbonate (se pkt. 4.3).

*Interaktioner under operation og tandbehandling*

Seponering af Abbonate bør overvejes 14 dage før planlagt operation med brug af anæstestika eller visse analgetika, da der er rapporteret om interaktioner af irreversible MAO-hæmmere (f.eks. tranylcypromin) ved anæstetika, hvilke i nogle tilfælde var alvorlige (ustabil cirkulation, komatøse tilstande). Petidin, et stærkt analgetikum, som eksempelvis bruges i postoperativ smertebehandling, må ikke administreres til patienter, der bruger tranylcypromin (se pkt. 4.3).

Muligheden for overstimulering af det sympatiske nervesystem er altid til stede hos patienter behandlet med Abbonate.

Inhalationsanæstetika, undtaget æter, udgør ingen yderligere risiko udover selve risikoen ved inhalationsanæstetika.

Disse interaktioner gælder også for kortvarig brug af lægemidlerne angivet ovenfor.

Interaktioner med mad (se pkt. 4.4)

Patienter behandlet med MAO-hæmmere bør holde nøje øje med deres indtag af biogene aminer (tyramin og phenylethylamin) fra behandlingstart og indtil 14 dage efter seponering af behandling. Under behandling med MAO-hæmmere er bivirkninger (især blodtryksændringer) allerede mulige ved særdeles lave niveauer af tyramin (6 mg) og phenylethylamin (1 mg) pr. måltid.

*Alvorlig blodtryksstigning, som kan være fatal, er en forventet virkning, når en patient behandlet med MAO-hæmmere indtager 25 mg tyramin pr. måltid.*

Andelen af tyramin, der absorberes, er forholdsvis høj ved indtagelse af små måltider og ved samtidig alkoholindtagelse. Biogene aminer kan akkumuleres i mad gennem mikrobielle metaboliske processer: ved en normal fermenteringsproces under produktionsprocessen, men også ved varm opbevaring og beskadiget emballage.

Al mad bør derfor bruges, mens det er så frisk som muligt. Følgende fødevaregrupper har et højt tyraminindhold og bør derfor undgås: alle blåskimmel- og modne oste; alkoholiske drikkevarer (især rødvin); øl (også alkoholfri); proteinrig mad der ikke er frisk eller under fremstilling er blevet hydrolyseret, fermenteret, saltet eller tørret; syltning eller hængning; modnet kød; fisk og fjerkræ; alle slags fermenterede sojaprodukter; sauerkraut; hestebønner; koncentreret gærekstrakt; bananskræller.

Virkningen af alkohol kan forstærkes ved samtidig brug af Abbonate.

Patienten bør modtage diætvejledning af en diætist med kendskab til psykiske lidelser samt mulige fødevareinteraktioner med lægemidlet, da fødevarer med højt indhold af tyramin bør undgås.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fødedygtige alder

Abbonate anbefales ikke til kvinder i den fødedygtige alder, som ikke bruger prævention. Patienter i den fødedygtige alder, som ordineres Abbonate, bør rådes til at kontakte deres læge med det samme med henblik på at skifte lægemiddel, hvis de ønsker at blive gravide, eller der er mistanke om graviditet.

Graviditet

Der foreligger ingen fyldestgørende data for brug af Abbonate hos gravide kvinder. Ligeledes er der ingen fyldestgørende dyrestudier af den reproduktive toksicitet af tranylcypromin (se pkt. 5.3). Negative virkninger af tranylcypromin under graviditet skyldes muligvis reduceret blodtilførsel til uterus og placenta. Abbonate anbefales ikke under graviditet.

Amning

Abbonate udskilles i brystmælk. Amning under behandling med Abbonate medfører en risiko for det ammede barn. Abbonate bør ikke bruges under amning. Hvis der er et klart behov for Abbonate, bør amning ophøre.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende tranylcypromins virkning på fertiliteten.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Abbonate har mild eller moderat indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Dette gælder i højere grad ved indtagelse af alkohol og/eller i kombination med andre substanser, der påvirker centralnervesystemet. Patienter bør derfor ikke føre personbil eller andet motorkøretøj, betjene eldrevet værktøj eller maskiner eller udføre andre potentielt farlige aktiviteter ved behandlingsstart. Den enkelte patients evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner kan fastslås, når der under behandlingsforløbet opnås større kendskab til patientens reaktion på tranylcypromin.

**4.8 Bivirkninger**

Abbonate bør straks seponeres, hvis der opstår en manisk episode (se pkt. 4.4).

Følgende bivirkninger kan meget ofte forventes, især i begyndelsen af behandlingen: søvnforstyrrelser, hypotension, ortostatisk reaktion (ortostatisk hypotension).

Tabel over bivirkninger

| **System-**  **organklasse** | **Meget almindelig (≥1/10)** | **Almindelig**  **(≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig (≥1/1 000 to <1/100)** | **Sjælden (≥1/10 000 to <1/1 000)** | **Meget sjælden (<1/10 000)** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden­værende data)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Blod og lymfesystem** |  |  |  | Anæmi, leukopeni, neutropeni, agranulocytose, trombocytopeni |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Angst, agitation, rastløshed |  | Psykisk afhængighed | Hallucinationer, forvirring | Selvmords-tanker, selvmords-adfærd1 |
| **Nervesystemet** | Søvnløshed, søvnforstyr­relser | Svimmelhed, tør mund, træthed |  | Epileptiske anfald | Polyneuropati | Døsighed, tremor |
| **Øjne** |  |  |  |  | Akkomoda-tionsforstyr-relser |  |
| **Øre og labyrint** |  |  |  |  |  | Tinnitus |
| **Hjerte** |  | Palpitationer |  |  |  |  |
| **Vaskulære sygdomme** | Hypotension, ortostatisk reaktion (ortostatisk hypotension) |  | Hyperten­sion2, intrakraniel blødning3 | Ødem |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** |  |  |  | Forstoppelse, diarré |  | Kvalme med eller uden opkastning, non-specifikke symptomer i mave-tarm-kanalen |
| **Lever og galdeveje** |  |  |  |  | Leverdys-funktion, øget lever-enzymaktivitet |  |
| **Hud og subkutane væv** |  |  |  | Perspiration | Hårtab, allergisk hududslæt |  |
| **Knogler, led, muskler, og bindevæv** |  |  |  | Muskelspasmer, muskelsmerter | Ledsmerter |  |
| **Nyrer og urinveje** |  |  |  |  | Nedsat urin-produktion korrelerende med uhensigts­mæssig udskillelse af antidiuretisk hormon (ADH) | Dysuri |
| **Det reproduktive system og mammae** |  |  |  | Anorgasme, erektil dysfunktion, unormal ejakulation |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administra­tionsstedet** |  | Vægtøgning, vægttab, svækkelse |  |  | Hypertermi | Brystsmerter, kulde-følelse, udmattelse |

1 Tilfælde af selvmordstanker under behandling med lægemidler indeholdende det samme aktive stof som Abbonate 20 mg filmovertrukne tabletter eller kort efter seponering (se pkt. 4.4).

2 Fra hypertension til hypertensiv krise med takykardi, rødmen, hovedpine (især occipital neuralgi), nakkestivhed, opkastning og lysfølsomhed.

3 Intrakraniel blødning, især hvis de ernæringsmæssige krav ikke er imødekommet (se pkt. 4.4) eller i tilfælde af lægemiddelinteraktion (se pkt. 4.5).

Pludselig seponering af langvarig behandling med Abbonate bør undgås, da dette kan føre til abstinenser i form af angst, rastløshed, søvnløshed, døsighed eller delirium (se pkt. 4.2). Behandlingen bør derfor seponeres via langsom reducering af dosis over en periode på mindst to uger.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk/)

**4.9 Overdosering**

Tranylcypromin er karakteriseret ved en betydelig akut toksicitet med risiko for forgiftning, som er vanskelig at behandle.  
Ring til alarmcentralen med det samme ved mistanke om overdosis. Nøje overvågning af blodtrykket er nødvendig. Patienten skal overvåges nøje i mindst en uge efter overdosen, da symptomer på overdosis kan være forsinkede eller blive forlængede. Muligheden for, at flere lægemidler er involverede, bør overvejes.

Symptomer ved overdosis

Livstruende symptomer ved overdosis af tranylcypromin påvirker centralnervesystemet (forvirring, overstimulation herunder epileptiske anfald, fra bevidstløshed til koma, feber, hypertermi), respiratorisk funktion (herunder vejrtrækningsstop) og det kardiovaskulære system (store udsving i blodtryk, overledningsabnormaliteter) og musklerne (svære muskelspasmer).

Behandling af overdosis

Udover omhyggelig overvågning af puls, blodtryk, vejrtrækning og temperatur, bør udstyr til kontrolleret ventilation være tilgængeligt.

På grund af tranylcypromins hurtige optagelse, er tiltag for at forhindre optagelse (hvis der benyttes lavage, bør denne kun udføres af personer med den rette uddannelse og ekspertise, administration af aktivt kul) kun brugbare, hvis behandlingen bliver igangsat kort efter indtagelse af overdosen. Hæmodialyse og hæmoperfusion er kun indiceret inden for de første timer efter overdosis, og selv da er værdien af disse tvivlsom. Selvom forsuringen af urin (f.eks. ved administration af ammoniumklorid) fører til udskillelse af tranylcypromin, bør det bemærkes, at denne metode kun har begrænset virkning, idet tranylcypromins irreversible hæmning af monoaminoxidase ikke er blevet udelukket. Virkningen af en overdosis bør behandles symptomatisk, indtil de novo-syntesen af monoaminooxidase er genoprettet.

Håndtering af symptomer på forgiftning

Omhyggelig overvågning af blodtryk efter overdosis er absolut nødvendig. Patienten bør overvåges nøje i mindst en uge efter indtagelse af overdosen, da symptomer på en overdosis kan være forsinkede eller blive forlængede.

Ved hypertensiv krise (akut blodtryksstigning over 180/100 mm Hg) er antihypertensiva såsom nifedipin indiceret. Ved svær hypertension, kan der administreres intravenøs fentolamin eller nitroprussid.

Svær hypotension bør helst behandles med intravenøse væsker. Hvis responset på intravenøse væsker er utilstrækkeligt, kan noradrenalin (kontinuerlig infusion) administreres.

Ved svære tilfælde af agitation og/eller led-og muskelstivhed anbefales det at behandle med benzodiazepiner. Ved svære muskelkramper kan det blive nødvendigt at administrere non-depolariserende muskelrelaksantia (pancuronium, vecuronium) samt at ventilere. Ved ventrikulær takyarytmi, kan administration af lidocain, procainamid eller phenytoin overvejes. Ved krampeanfald anbefales det at bruge diazepam.

Behandling af serotoninsyndrom

Cyproheptadin kan om muligt bruges ved serotoninsyndrom med 5-HT-blokering, men kun hvis lægemidlet er tilgængeligt i oral doseringsform.

Chlorpromazin kan også bruges ved serotoninsyndrom med 5-HT-blokering og agiterede tilstande, men risikoen for sænkning af tærsklen for krampeanfald, hæmning af svedafsondring, hypotension og dystoni bør tages i betragtning.

Ved hyperpyreksi er det nødvendigt at behandle som foreskrevet i afsnittet ”Håndtering af symptomer på forgiftning”. Behandling af alvorligt serotoninsyndrom, som skyldes interaktion med serotonerge lægemidler, svarer til den behandling, der foreslås ved serotoninsyndrom som følge af overdosis af tranylcypromin.

**4.10 Udlevering**

NBS – kun til sygehuse og efter ordination af speciallæger i psykiatri.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoanaleptika. Antidepressiva, monoaminoxidasehæmmere, non-selektive. ATC-kode: N06AF04

Tranylcypromin tilhører grupppen af non-selektive og irreversible non-hydrazin-monoamin-oxidase (MAO)-hæmmere. Det har en hurtigvirkende (inden for 2-8 dage), stærkt stimulerende og psykomotorisk-aktiverende virkning, mens humøret og den antidepressive virkning udvikler sig langsomt (over ca. 3-5 uger).

Mekanismen bag den antidepressive virkning er ikke fuldt klarlagt. Inden for to timer efter administration af non-selektive hæmmere af MAO-A og -B, er den intracellulære og intraneurale inaktivering af biogene aminer såsom serotonin, noradrenalin og dopamin forhindret, resulterende i en større tilgængelighed af neurotransmittere i centralnervesystemet. Selvom tranylcypromin og dets metabolitter er fuldstændigt udskilt inden for 24 timer efter sidste dosis, tager det 3 til 5 dage at genoprette fuld aktivitet af enzymet, monaminoxidase pga. den irreversible MAO-hæmning.

På langt sigt formindsker tranylcypromin densiteten af β-adrenoceptorer og serotonerge 5-HT2-receptorer.

Tranylcypromin er en racemat af (-)- og (+)-isomerer: (+)-isomeren har en større hæmmende virkning på monoaminoxidase, (-)-isomeren kan også hæmme noradrenalingenoptagelsen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Tranylcypromin er hurtigt absorberet efter oral administration. Der forventes et maksimalt niveau i plasma 0,5 - 3,5 timer efter brug af en oral doseringsform. Der måles et gennemsnitligt maksimalt plasmaniveau på 112 ng/ml hos permanente brugere af tranylcypromin 2 timer efter en enkelt dosis på 20 mg tranylcypromin.

Fordeling

Fordelingsvolumen er 1,1 til 5,7 l/kg kropsvægt. Det er uvist, om tranylcypromin udskilles i human brystmælk. Der foreligger ingen kendte beviser for påvirkningen af det føtale kredsløb.

Biotransformation

Primære produkter af hepatisk biotransformation er p-hydroxitranylcypromin og N-acetyltranylcypromin. Kun ca. 4 % af dosen udskilles i urinen som uændret tranylcypromin. Selv efter administration af høje doser af tranylcypromin, blev der ikke observeret amfetamin som metabolit i urin eller plasma hos mennesker.

Elimination

Der blev observeret en halveringstid på ca. 2,5 timer efter en enkelt dosis på 20 mg tranylcypromin i et studie med patienter med depression. Udskillelse sker primært i form af metabolitter (hippursyre og benzoesyre) i galden og fortrinsvis via nyrerne. Tranylcypromins udskillelse via nyrerne er stærkt afhængig af pH; lave pH-værdier fremmer udskillelsen.

Stereoselektivitet

Plasmakoncentrationen er altid højere for (-)-isomererne end ved (+)-isomererne. Maksimale niveauer i blodet opnås sædvanligvis 0,5 til 3,5 timer efter administration.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

De begrænsede data fra in vitro-studier viser ingen mutagene egenskaber hos tranylcypromin. Dyrestudier vedrørende reproduktionstoksicitet er ufuldstændige.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Tabletkerne*

Mikrokrystallinsk cellulose

Calciumhydrogenphosphat, vandfrit

Pregelatineret stivelse

Kolloid vandfri silica

Talcum

*Tabletovertræk*

Polyvinylalkohol, delvist hydrolyseret

Macrogol

Ponceau 4R (E 124)

Talcum

Titandioxid (E 171)

Indigotin (indigocarmin) (E 132)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Abboxia AB

Box 50

431 21 Mölndal

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

70384

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

26. september 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-