

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tranylcypromine Afortas 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller tranylcyprominsulfat motsvarande 10 mg tranylcypromin. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Rosa, runda, 7 mm, bikonvexa, filmdragerade tabletter med en djup brytskåra på den ena sidan och släta på den andra sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av svåra depressiva episoder hos vuxna med behandlingsresistent egentlig depression som inte har svarat på adekvat standardbehandling med två antidepressiva läkemedel (inklusive tricykliska antidepressiva läkemedel) och effektförstärkning med exempelvis litium.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Behandling ska endast ges under medicinskt överinseende av psykiater. Dietist med kunskap om psykiatriska sjukdomar och produktens kostinteraktioner bör diskutera dietråd med patienten, eftersom tyraminrika livsmedel ska undvikas (se avsnitt 4.5).

En behandlingsfri period krävs vid byte från vissa andra antidepressiva läkemedel till Tranylcypromine Afortas eller vice versa (se avsnitt 4.4 och 4.5). Den behandlingsfria perioden ska vara minst fem gånger det andra läkemedlets och dess aktiva metaboliters halveringstid och ska generellt pågå under minst 7 dagar. Om byte sker från Tranylcypromine Afortas till en annan behandling som inte är kompatibel med tranylcypromin, ska den behandlingsfria perioden vara 14 dagar. När Tranylcypromine Afortas sätts in ska endast 10 mg/dag förskrivas under den första behandlingsveckan. När byte sker från fluoxetin till Tranylcypromine Afortas ska den behandlingsfria perioden vara 4 veckor (se avsnitt 4.5). Det rekommenderas att läsa produktinformationen, avsnitt 5.2, för de berörda produkterna angående den behandlingsfria perioden.

Tabletten ska sväljas hel eller delad med ett glas vatten.

Den totala dagliga dosen kan vid behov delas upp i 2 till 3 doser per dag (se avsnitt 4.4). Den första dosen tas på morgonen. Dagens sista dos bör tas vid lunchtid och senast klockan 15 för att undvika sömnstörningar.

Den rekommenderade startdosen är 10 mg tranylcypromin en gång dagligen på morgonen.

Dosen justeras individuellt efter patientens svar och sjukdomens svårighetsgrad. Om nödvändigt kan den dagliga dosen efter 1-3 veckor ökas med 10 mg tranylcypromin beroende på effekten, *och med frekvent monitorering av blodtryck stående och i viloläge*.

Vanligtvis är den effektiva dosen 20-40 mg/dag. Om det terapeutiska svaret inte är adekvat kan den dagliga dosen ökas veckovis i steg om 10 mg upp till en högsta daglig dos på 60 mg/dag, med observans på uppkomst av biverkningar. Antidepressiv effekt uppnås generellt efter 3 till 6 veckors behandling, men kan ta längre tid beroende på dosering och titrering.

Vid tillfredsställande effekt på de depressiva symtomen ska behandlingen med Tranylcypromine Afortas fortsätta 4 till 6 månader för att undvika återfall. I många fall är en underhållsdos på 20-40 mg/dag tillräcklig, men vid återkommande depression efter dossänkning kan en underhållsdos på 50-60 mg/dag vara nödvändig.

En daglig dos högre än 60 mg rekommenderas inte då tillgängliga säkerhetsdata är otillräckliga.

Plötslig utsättning vid långvarig behandling med Tranylcypromine Afortas ska undvikas eftersom detta kan leda till abstinenssymtom som ångest, rastlöshet, insomni, dåsighet eller delirium (se avsnitt 4.8). Behandlingen ska därför utsättas genom långsam dosreduktion under minst två veckor.

Pediatrisk population

Tranylcypromine Afortas är kontraindicerat för barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 4.3).

Äldre (över 65 år)

Hos äldre patienter ska den lägsta dosen (10 mg/dag) utgöra startdos. Dosen kan ökas veckovis med högst 10 mg/dag och då med frekvent monitorering av blodtrycket (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Det finns otillräcklig erfarenhet av användning av Tranylcypromine Afortas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion. Därför ska patienter med svårt nedsatt njurfunktion inte behandlas med Tranylcypromine Afortas (se avsnitt 4.3). Andra patienter med nedsatt njurfunktion ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Tranylcypromine Afortas är kontraindicerat för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Tranylcypromine Afortas ska inte användas i följande fall:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- feokromocytom
- karcinoidtumörer
- kärlmissbildningar såsom aneurysmer
- misstänkt eller nyligen genomgången cerebrovaskulär händelse
- allvarliga och svårkontrollerade former av hypertension eller hjärt-kärlsjukdomar
- nedsatt leverfunktion eller leversjukdom
- svårt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom
- porfyri
- diabetes insipidus
- malign hypertermi, inklusive anamnes av malign hypertermi
- akut delirium

- akut förgiftning med CNS-depressiva läkemedel (dvs. sedativa läkemedel, analgetika och psykotropa läkemedel såsom antipsykotika, antidepressiva, litium) och alkohol
- samtidig användning av:
 - läkemedel som är starka serotoninåterupptagshämmare, såsom alla selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel såsom citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin) och selektiva serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI-läkemedel såsom venlafaxin och duloxetin)
 - tricykliska antidepressiva läkemedel (såsom klomipramin, imipramin, amitriptylin, desipramin, nortriptylin och protriptylin)
 - andra MAO-hämmare (såsom fenelzin)
 - serotoninagonister såsom triptaner för behandling av migrän
 - buspiron
 - sympatomimetika (t.ex. i läkemedel som ökar blodtrycket, samt i vissa nasala läkemedel och läkemedel mot hosta eller influensa och i läkemedel för ADHD)
 - petidin, tramadol, dextrometorfan (dextrometorfan finns i hostdämpande medel)
- användning hos barn och ungdomar under 18 år.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med blodtrycksproblem

Patienter med måttligt förhöjt eller lågt blodtryck eller patienter med ökad risk för hypertensiva reaktioner (t.ex. hypertyreos) ska endast använda Tranylcypromine Afortas under frekvent monitorering av blodtrycket.

Om blodtrycket före behandling avviker från det normala ska riskerna vid ytterligare blodtryckspåverkan vägas mot den potentiella nyttan med Tranylcypromine Afortas. Patienter med en kardiovaskulär risk ska inte förskrivas Tranylcypromine Afortas (se avsnitt 4.3).

Ortostatiska reaktioner med hypotension är mycket vanliga och kan motivera uppdelad dos, dossänkning eller byte av läkemedel.

Mat och dryck

Tyraminrik mat och dryck ska inte intas från behandlingsstart till 14 dagar efter behandling med Tranylcypromine Afortas (se avsnitt 4.5).

Patienter med psykiatrisk komorbiditet

Vissa effekter av läkemedel mot depression kan likna psykiatriska sjukdomssymtom.

Tranylcypromine Afortas kan förvärra befintliga symtom som ångest och agitation. Tranylcypromine Afortas ska omedelbart utsättas i händelse av en manisk episod (se avsnitt 4.8). Samma gäller vid händelse av (förvärring av eller existerande) psykotiska symtom hos patienter med depressiva episoder med psykotiska inslag.

Särskild försiktighet ska iakttas hos patienter med drog- eller alkoholmissbruk i anamnesen.

Självmod/självmodstankar eller klinisk försämring

Tranylcypromin karakteriseras av en signifikant akut toxicitet vid överdosering (se avsnitt 4.9). Detta ska även tas i beaktande vid förskrivning till självmordsbenägna patienter.

Depression är associerat med en ökad risk för självmordstankar, självskadebeteende och självmord (självmodrelaterade händelser). Den ökade risken kvarstår tills signifikant förbättring av symtomen uppnås. Patienter ska noggrant övervakas tills förbättring inträffar, eftersom förbättring kanske inte inträffar under de första behandlingsveckorna. Den generella kliniska erfarenheten visar att självmordsrisken kan öka vid behandlingsstart.

Risken för självmordstankar ökar hos patienter med en anamnes av självmordsbeteende eller för de patienter som har uttalade självmordstankar innan behandling. Dessa patienter ska därför noggrant övervakas under behandlingen. En metaanalys av placebokontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar visade en ökad risk för självmordsbeteende med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år.

Behandlingen ska ske tillsammans med noggrann övervakning av patienterna, speciellt för patienter med ökad risk för självmord och särskilt i början av behandlingen och vid dosjusteringar. Patienter (och vårdare) ska uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, självmordsbeteende eller självmordstankar samt ovanliga förändringar i beteendet. Medicinsk rådgivning ska sökas omedelbart om dessa symtom uppstår.

Serotoninsyndrom

Serotoninsyndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, kan uppstå vid behandling med tranylcypromin. Detta i synnerhet vid samtidig användning av andra läkemedel som kan påverka serotonin transmittorsystemet (inklusive triptaner, SSRI- och SNRI-läkemedel, litium, sibutramin, johannesört [*Hypericum perforatum*], fentanyl och dess analoger, tramadol, dextrometorfan, tapentadol, petidin, metadon, pentazocin, buprenorfin och naloxon) eller läkemedel som kan påverka serotoninmetabolismen (inklusive MAO-hämmare, t.ex. metylenblått), prekursorer av serotonin (såsom kosttillskott av tryptofan), eller med antipsykotika eller andra dopaminantagonister (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Symtom på serotoninsyndrom kan vara förändringar i mental status (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, instabilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära störningar (t.ex. hyperreflexi, nedsatt koordinationsförmåga) och/eller symtom i mag-tarmkanalen (t.ex. illamående, kräkningar, diarré).

Serotoninsyndrom kan i sin svåraste form likna neuroleptiskt malignt syndrom. Detta inkluderar symtom som hypertermi, muskelstelhet, autonom instabilitet eventuellt med snabba växlingar i vitala tecken och förändringar i mental status.

Om samtidig behandling med tranylcypromin och andra läkemedel som kan påverka serotonin och/eller dopamin transmittorsystemet anses kliniskt nödvändig, rekommenderas noggrann övervakning av patienten, särskilt vid behandlingsstart och vid dosökning (se avsnitt 4.3 och 4.5). Samtidig användning av tranylcypromin och prekursorer av serotonin (såsom kosttillskott av tryptofan) rekommenderas inte (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Patienter med epilepsi

Tranylcypromine Afortas kan sänka tröskeln för anfall. Därför ska Tranylcypromine Afortas användas med försiktighet hos patienter med anfall i anamnesen.

Patienter med diabetes mellitus

Tranylcypromine Afortas kan påverka blodsockret hos patienter med diabetes. Insulindosen och/eller dosen av orala hypoglykemiska läkemedel kan behöva justeras (se avsnitt 4.5).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Det finns otillräcklig erfarenhet av användning av Tranylcypromine Afortas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion. Därför ska patienter med svårt nedsatt njurfunktion (GRF < 30 ml/min och patienter som genomgår dialys) inte behandlas med Tranylcypromine Afortas (se avsnitt 4.3). Andra patienter med nedsatt njurfunktion ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Tranylcypromine Afortas är kontraindicerat för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Äldre

Äldre är generellt mer känsliga för ortostatisk hypotension.

Vid behandling av äldre patienter ska dosen ökas långsammare med regelbunden monitorering av blodtrycket. De administrerade dagliga doserna ska hållas så låga som möjligt (se avsnitt 4.2).

Tranylcypromine Afortas innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som påverkar effekten av tranylcypromin

Tranylcypromine Afortas ska inte tas samtidigt med följande läkemedel (se avsnitt 4.3):

- läkemedel som är starka serotoninåterupptagshämmare, såsom alla selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel såsom citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin), selektiva serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI-läkemedel såsom venlafaxin och duloxetin) och andra serotonerga läkemedel (buprenorfin, naloxon) (risk för att utlösa serotonin syndrom med symptom som hypertension, irritabilitet, hypertermi, ibland med dödlig utgång)
- tricykliska antidepressiva läkemedel (såsom klomipramin, imipramin, amitriptylin, desipramin, nortriptylin och protriptylin) (risk för serotonin syndrom)
- andra MAO-hämmare (såsom fenelzin) (en kraftig blodtryckshöjning har rapporterats). Vid byte från annan MAO-hämmare till Tranylcypromine Afortas eller vice versa, ska det generellt föregås av en behandlingsfri period på 7 dagar och endast 10 mg/dag bör förskrivas under den första behandlingsveckan med tranylcypromin.
- serotoninagonister såsom triptaner för behandling av migrän (risk för serotonin syndrom)
- buspiron (en kraftig blodtryckshöjning har rapporterats)
- sympatomimetika, t.ex. i läkemedel som ökar blodtrycket, såväl som i vissa nasala läkemedel och läkemedel mot hosta eller influensa (risk för svår hypertensiv kris) och i läkemedel för ADHD
- petidin, tramadol, dextrometorfan (finns i hostdämpande medel) (risk för livshotande biverkningar i centrala nervsystemet eller livshotande effekter på andnings- och cirkulationsfunktionen).

De extremt låga koncentrationerna av adrenalin eller noradrenalin i lokalanestetika (t.ex. vid tandoperationer) eller i ögondroppar utgör ingen särskild risk för patienter som behandlas med tranylcypromin på grund av den alternativa vägen för katekol-O-metyltransferas. Kombinationen med selektiva beta₂-agonister för inhalation utgör inte heller någon särskild risk.

Det har rapporterats att kombinationen av MAO-hämmare och tryptofan kan orsaka beteendemässiga och neurologiska symptom.

Tranylcypromin påverkar effekten av andra läkemedel

Den antihypertensiva effekten av blodtryckssänkande läkemedel (t.ex. guanetidin, metyldopa) kan förstärkas av Tranylcypromine Afortas. I vissa fall kan blodtryckshöjningen uppträda tillsammans med agitation.

Effekten av insulin och orala antidiabetika kan förstärkas (se avsnitt 4.4).

Biverkningar av bupropion, såsom epileptiska anfall och agitation, kan förvärras vid samtidig behandling med Tranylcypromine Afortas. Denna kombination ska därför undvikas.

Den sedativa effekten av centralverkande läkemedel (neuroleptika, antidepressiva, bensodiazepiner) kan förstärkas vid samtidig användning av Tranylcypromine Afortas (se även avsnitt 4.3).

Interaktioner under operationer och tandbehandlingar

Avbrytande av behandling med Tranylcypromine Afortas ska övervägas 14 dagar före en planerad operation där anestetika eller vissa analgetika ska användas, detta eftersom interaktioner med irreversibla MAO-hämmare (t.ex. tranylcypromin) har rapporterats för anestetika, interaktioner som i vissa fall var allvarliga (instabil cirkulation, komatösa tillstånd). Petidin, ett starkt analgetikum som används t.ex. vid postoperativ smärta, ska inte administreras till patienter som använder tranylcypromin (se avsnitt 4.3).

Möjligheten till överstimulering av det sympatiska nervsystemet är alltid närvarande hos patienter som behandlas med Tranylcypromine Afortas.

Inhalationsanestetika, med undantag för eter, medför inga ytterligare risker utöver den risk som inhalationsanestetika i sig utgör.

Dessa interaktioner gäller även vid korttidsbehandling med de läkemedel som listas ovan.

Interaktioner med mat (se avsnitt 4.4)

Patienter som behandlas med MAO-hämmare ska vara mycket observanta på intaget av biogena aminer (tyramin och fenyletylamin) från behandlingsstart till 14 dagar efter avslutad behandling. Under behandling med MAO-hämmare, finns risk för biverkningar (särskilt ändringar i blodtrycket) redan från signifikant låga nivåer av tyramin (6 mg) och fenyletylamin (1 mg) per måltid.

Allvarlig blodtryckshöjning, som kan bli livshotande, är en förväntad reaktion vid intag av 25 mg tyramin per måltid hos en patient som behandlas med MAO-hämmare.

Andelen tyramin som absorberas är relativt hög vid små måltider och med samtidigt intag av alkohol. Biogena aminer kan ackumuleras i maten genom mikrobiella metaboliska processer: vid normal jäsningsprocess vid produktion, men också genom varm förvaring eller skadat förpackningsmaterial.

Alla livsmedel ska därför användas så färska som möjligt. Följande grupper har ett högt tyramininnehåll och ska därför undvikas: alla blåmögelostar, mogna och lagrade ostar, alkoholhaltiga drycker (särskilt rött vin), öl (även alkoholfri), proteinrika livsmedel som inte är färska eller vars tillagning involverat hydrolys, jäsning/fermentering, saltning eller torkning, inläggning eller hängning, mörat kött, fisk och kyckling/fågel, alla fermenterade sojaprodukter, surkål, bondbönor, koncentrerade jästextrakt, bananskal.

Effekterna av alkohol kan förstärkas vid samtidig användning av Tranylcypromine Afortas.

Dietist med kunskap om psykiatriska sjukdomar och läkemedlets kostinteraktioner bör diskutera diettråd med patienten, eftersom tyraminrika livsmedel ska undvikas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Tranylcypromine Afortas rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Fertila kvinnor som behandlas med Tranylcypromine Afortas bör uppmanas att omedelbart kontakta läkare för byte av läkemedel om patienten önskar bli gravid eller misstänker graviditet.

Graviditet

Det finns otillräckliga data från användningen av tranylcypromin hos gravida kvinnor. Data från djurstudier är otillräckliga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter av tranylcypromin (se avsnitt 5.3). Negativa effekter av tranylcypromin under graviditet är möjliga på grund av minskat blodflöde i uterus och placenta.

Tranylcypromine Afortas rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Tranylcypromin utsöndras i bröstmjölk. Amning under behandling med Tranylcypromine Afortas medför risker för det ammade barnet. Tranylcypromine Afortas ska inte användas under amning. Om användning av Tranylcypromine Afortas är nödvändigt ska amning avbrytas.

Fertilitet

Det finns inga data om effekter av tranylcypromin på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tranlycypromine Afortas har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Denna inverkan kan öka vid intag av alkohol och/eller i kombination med andra ämnen som påverkar centrala nervsystemet. I början av behandlingen ska patienter därför inte köra bil eller andra fordon, använda elektriska verktyg eller maskiner, eller utföra andra potentiellt farliga uppgifter. Därefter bör tranlycypromins inverkan på förmågan att köra bil och använda maskiner bedömas individuellt för varje patient.

4.8 Biverkningar

Behandling med Tranlycypromine Afortas ska avbrytas omedelbart vid händelse av manisk episod (se avsnitt 4.4).

Följande biverkningar är mycket vanliga och kan förväntas, särskilt i början av behandlingen: sömnstörningar, hypotension, ortostatiska reaktioner (ortostatisk hypotension).

Följande frekvenskategorier utgör grunden för klassificeringen av biverkningar: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell över biverkningar

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				Anemi, leukopeni, neutropeni, agranulocytos, trombocytopeni		
Psykiatriska tillstånd		Ångest, agitation, rastlöshet		Psykologiskt beroende	Hallucinationer, förvirring	Själv mordstankar, självmordsbeteende ¹
Centrala och perifera nervsystemet	Insomni, sömnstörningar	Yrsel, muntorrhet, utmattning		Epileptiska anfall	Polyneuropati	Dåsighet, tremor
Ögon					Akommodationsstörningar	
Öron och balansorgan						Tinnitus
Hjärtat		Palpitationer				
Blodkärll	Hypotension, ortostatisk reaktion (ortostatisk hypotension)		Hypertension ² , intrakraniell blödning ³	Ödem		

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen				Förstoppning, diarré		Illamående, med eller utan kräkningar, ospecifika symtom i magtarmkanalen
Lever och gallvägar					Nedsatt leverfunktion, ökad leverenzymaktivitet	
Hud och subkutan vävnad				Svettning	Håravfall, allergiska hudutslag	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Muskelspasmer, muskelsmärta	Ledsmärta	
Njurar och urinvägar					Minskad urinproduktion, korrelerat med syndrom av felaktig ADH-utsöndring	Dysuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Anorgasmi, erektil dysfunktion, onormal ejakulation		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Viktökning, viktnedgång, svaghet			Hypertermi	Bröstsmärta, köldkänsla, utmattning

¹ Fall av självmordstankar under behandling eller kort efter avslutad behandling med läkemedel som innehåller samma aktiva substans som Tranlylcypromine Afortas 10 mg filmdragerad tablett (se avsnitt 4.4).

² Hypertension till hypertensiv kris med takykardi, rodnad, huvudvärk (särskilt härrörande från nacken), nackstelhet, kräkningar och fotofobi.

³ Intrakraniell blödning, särskilt efter avvikande från dietrestriktioner (se avsnitt 4.4) eller vid interaktioner med andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

Plötslig utsättning vid långvarig behandling med Tranlylcypromine Afortas ska undvikas eftersom detta kan leda till abstinenssymtom som ångest, rastlöshet, insomni, dåsighet eller delirium (se avsnitt 4.2). Behandlingen ska därför utsättas genom långsam dosreduktion under minst två veckors tid.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Tranlylcypromin karakteriseras av en signifikant akut toxicitet med risk för allvarlig svårbehandlad förgiftning. Vid misstänkt överdos ska kontakt med Giftinformationscentralen tas omgående. Noggrann blodtrycksmonitorering är nödvändig. Patienten måste övervakas noggrant i minst en vecka efter överdosering, eftersom symtom på överdosering kan fördröjas eller kvarstå länge. Möjligheten att flera läkemedel är involverade bör beaktas.

Symtom på överdosering

Livshotande symtom på överdosering av tranlylcypromin påverkar centrala nervsystemet (förvirring, hyperexcitation inklusive epileptiska anfall, medvetslöshet upp till koma, feber, hypertermi), andningsfunktionen (inklusive andningsstillestånd) och hjärt-kärlsystemet (allvarliga fluktuationer i blodtrycket, störningar i impulsledningen) och musklerna (allvarliga muskelspasmer).

Behandling av överdosering

I tillägg till noggrann monitorering av puls, blodtryck, andning och temperatur måste resurser för kontrollerad ventilering finnas tillgängligt.

På grund av den snabba absorptionen av tranlylcypromin är åtgärder för att förhindra absorption (om magsköljning används ska denna utföras av personal med adekvat utbildning och erfarenhet, administrering av aktivt kol) bara verksamma om det kan sättas in kort tid efter intaget av överdosen. Hemodialys och hemoperfusion är indicerat endast de första timmarna efter intaget av överdosen, men är även då av osäkert värde. Även om försumning av urinen (t.ex. genom administrering av ammoniumklorid) leder till en ökad utsöndring av tranlylcypromin, är effekten av detta begränsad på grund av att tranlylcypromins irreversibla hämning av monoaminoxidas inte är eliminerad. Effekterna av överdosering ska behandlas symtomatiskt tills novo-syntesen av monoaminoxidas är återupprättad.

Symtomkontroll vid förgiftning

Det är absolut nödvändigt med en noggrann monitorering av blodtrycket efter överdosering. Patienten ska övervakas noggrant åtminstone en vecka efter överdoseringen, eftersom symtomen på överdosering kan fördröjas eller kvarstå länge.

Vid hypertensiv kris (akut förhöjt blodtryck över 180/100 mm Hg) är antihypertensiva läkemedel såsom nifedipin indicerat. Vid svår hypertension, kan intravenöst fentolamin eller nitroprussid administreras.

Svår hypotension ska företrädesvis behandlas med intravenösa vätskor. Om svaret på intravenösa vätskor är otillräckligt, kan noradrenalin (kontinuerlig infusion) administreras.

I fall av svår agitation och/eller uttalad stelhet i skelettmuskulaturen rekommenderas behandling med bensodiazepiner. Vid svåra muskelkramper kan muskelavslappning med icke-depolariserande muskelavslappande läkemedel (pankuronium, vekuronium) och ventilation vara nödvändig. Vid ventrikulär takyarytmi kan behandling med lidokain, prokainamid eller fenytoin övervägas. Diazepam rekommenderas vid kramper.

Behandling vid serotonin syndrom

Om det är möjligt, men endast om oral administrering är tillgänglig, kan cyproheptadin användas vid serotonin syndrom med 5-HT-blockering.

Klorpromazin kan också användas vid serotonin syndrom med 5-HT-blockering och tillstånd av agitation, dock måste riskerna med sänkt anfallströskel, minskad svettning, hypotension och dystoni beaktas.

Vid hyperpyrexia är behandling nödvändig enligt avsnittet Symptomkontroll vid förgiftning. Behandling av svårt serotonin syndrom på grund av interaktioner med serotonerga läkemedel motsvarar den behandling som föreslås vid serotonin syndrom orsakat av överdosering av tranylcypromin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Psykoanaleptika. Antidepressiva medel, MAO-hämmare, icke-selektiva. ATC-kod: N06AF04

Tranylcypromin tillhör gruppen icke-selektiva och irreversibla icke-hydrazin monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare). Den har en snabbverkande (inom 2-8 dagar), starkt stimulerande och psykomotoriskt aktiverande effekt, medan den humörhöjande och antidepressiva effekten utvecklas långsammare (cirka 3-5 veckor).

Mekanismen för den antidepressiva effekten är inte fullständigt klarlagd. Icke-selektiv MAO-A- och MAO-B-hämning, som sätter in inom två timmar efter administrering, förhindrar intracellulär och intraneural inaktivering av biogena aminer såsom serotonin, noradrenalin och dopamin. Detta leder till en större tillgänglighet av neurotransmittorer i CNS. Även om tranylcypromin och dess metaboliter utsöndras fullständigt inom 24 timmar efter den sista dosen, tar det 3-5 dagar att återskapa full aktivitet hos enzymet monoaminoxidas på grund av den irreversibla MAO-hämningen.

På lång sikt reducerar tranylcypromin tätheten av β -adrenoceptorer och serotonerga 5-HT₂-receptorer.

Tranylcypromin är ett racemat bestående av (-)- och (+)-isomerer: (+)-isomerer har en större hämmande effekt på monoaminoxidas, (-)-isomerer kan också hämma återupptaget av noradrenalin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Tranylcypromin absorberas snabbt efter oral administrering. Maximala plasmanivåer förväntas 0,5-3,5 timmar efter intag av orala formuleringar. En genomsnittlig maximal plasmanivå på 112 ng/ml uppmäts 2 timmar efter en engångsdos på 20 mg tranylcypromin hos patienter som använder tranylcypromin kontinuerligt.

Distribution

Distributionsvolymen är 1,1-5,7 l/kg kroppsvikt. Det är okänt om tranylcypromin utsöndras i bröstmjolk. Eventuell påverkan på fetal cirkulation är okänd.

Metabolism

Primära nedbrytningsprodukter efter levermetabolism är p-hydroxitranylcypromin och N-acetyltranylcypromin. Endast cirka 4 % av dosen utsöndras som oförändrat tranylcypromin i urinen. Även efter administrering av höga doser tranylcypromin, identifierades inte amfetamin som en metabolit i urin eller plasma hos människor.

Eliminering

En halveringstid på ungefär 2,5 timmar observerades i en studie där patienter med depression gavs 20 mg tranylcypromin som engångsdos. Utsöndring sker huvudsakligen i form av metaboliter (hippursyra och bensoesyra) i gallan och huvudsakligen via njurarna. Renal utsöndring av tranylcypromin är starkt beroende av pH; låga pH-värden främjar utsöndringen.

Stereoselektivitet

Plasmakoncentrationen av (-)-isomeren är alltid högre än för (+)-isomerer. Maximala blodnivåer uppnås vanligtvis inom 0,5-3,5 timmar efter administrering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Begränsade data från *in vitro*-studier tyder inte på mutagena egenskaper hos tranylcypromin. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Talk

Cellulosa, mikrokristallin

Kalciumvätefosfat (vattenfritt)

Pregelatiniserad majsstärkelse

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Natriumstearyl fumarat

Tabletthölje

Polyvinylalkohol, partiellt hydrolyserad

Titandioxid (E171)

Makrogol

Talk

Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (aluminium/aluminium).

Förpackningsstorlek: 28 filmdragerade tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2care4 Generics ApS

Stenhuggervej 12

6710 Esbjerg V

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

67277

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2026-05-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-20