

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abbonate 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää tranyylysypromiinisulfaattia määrän, joka vastaa 20 mg:aa tranyylysypromiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 0,3 mg Ponceau 4R:ää (E 124).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Punainen, pyöreä (halkaisija noin 9 mm), kupera tabletti, jonka toisella puolella on V:n muotoinen jakouurre.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vaikeiden masennusjaksojen hoitoon aikuisille, joilla on hoitoresistentti vaikea-asteinen masennushäiriö, kun tarkoituksenmukainen hoito kahdella tavanomaisella masennuslääkkeellä (trisykliset masennuslääkkeet mukaan lukien) ja lisäksi esimerkiksi litiumilla ei ole tuottanut riittävää hoitovastetta.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoitoa saa antaa vain psykiatrin lääketieteellisessä valvonnassa.

Psykykkisiin sairauksiin sekä ruoka-aineiden ja lääkevalmisteen yhteisvaikutuksiin perehtyneen ravitsemusterapeutin pitää antaa potilaalle ravitsemusohjeita, koska runsaasti tyramiinia sisältävää ruokaa on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Siirryttäessä joistakin muista masennuslääkkeistä Abbonate-hoitoon tai päinvastoin hoitojen välissä on oltava lääkkeetön jakso (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Lääkkeettömän jakson pitää olla vähintään viisi kertaa toisen lääkevalmisteen ja sen aktiivisten metaboliittien puoliintumisajan pituinen, ja sen pitää yleensä kestää vähintään seitsemän vuorokautta. Jos Abbonate-hoidosta siirrytään toiseen hoitoon, joka ei ole yhteensopiva tranyylysypromiinin kanssa, lääkkeettömän jakson on oltava 14 vuorokautta. Abbonate-hoidon alussa ensimmäisen hoitoviikon ajaksi määrättävä annos saa olla vain 10 mg/vrk. Kun fluoksetiinihoidosta siirrytään Abbonate-hoitoon, lääkkeettömän jakson pitää olla neljä viikkoa (ks. kohta 4.5). Lääkkeettömän jakson vaadittava pituus on suositeltavaa tarkistaa kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvedon kohdasta 5.2.

Tabletti on nieltävä kokonaisena tai osiin jaettuna vesilasillisen kera.

Kokonaisvuorokausiannos voidaan tarvittaessa ottaa päivän aikana jaettuna 2–3 annokseen (ks. kohta 4.4). Ensimmäinen annos otetaan aamulla. Unihäiriöiden välttämiseksi päivän viimeinen annos otetaan lounasaikaan ja viimeistään kello 15.00.

Suosittelun aloitusannos on 10 mg tranyylisypromiinia kerran vuorokaudessa aamuisin.

Annosta muutetaan yksilöllisesti potilaan vasteen ja sairauden vaikeusasteen mukaan. Tehosta riippuen tranyylisypromiinin vuorokausiannosta voidaan tarvittaessa suurentaa 1–3 viikon kuluttua 10 mg:lla; *seisten ja makuulla mitattavaa verenpainetta on tällöin seurattava tiheästi.*

Yleensä tehokas annos on 20–40 mg/vrk. Jos hoitovaste on riittämätön, vuorokausiannosta voidaan haittavaikutusten ilmaantumisen mukaan suurentaa edelleen 10 mg:lla kerran viikossa enimmäisvuorokausiannokseen 60 mg/vrk saakka. Antidepressiivinen vaikutus saavutetaan yleensä 3–6 viikon hoidon jälkeen, mutta siinä voi annostuksesta ja titrauksesta riippuen kestää myös pidempään.

Kun masennusoireiden osalta on saavutettu riittävä vaste, Abbonate-hoitoa on jatkettava 4–6 kuukauden ajan relapsin ehkäisemiseksi. Ylläpitoannos 20–40 mg/vrk on usein riittävä, mutta jos masennus uusiutuu annoksen pienentämisen jälkeen, ylläpitoannos 50–60 mg/vrk voi olla tarpeen.

Yli 60 mg:n vuorokausiannosta ei suositella, koska turvallisuutta koskevia tietoja ei ole saatavilla riittävästi.

Pitkäkestoisen Abbonate-hoidon äkillistä lopettamista pitää välttää, sillä se voi aiheuttaa vieroitusoireita, kuten ahdistuneisuutta, levottomuutta, unettomuutta, uneliaisuutta tai sekavuustilan (delirium) (ks. kohta 4.8). Hoito pitää siksi lopettaa pienentämällä annosta hitaasti vähintään kahden viikon kuluessa.

Pediatriset potilaat

Abbonate on vasta-aiheista alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille (ks. kohta 4.3).

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

Iäkkäiden potilaiden hoito aloitetaan pienimmällä annoksella (10 mg/vrk). Vuorokausiannosta voidaan suurentaa viikoittain enintään 10 mg:lla, ja verenpainetta on seurattava tiheästi (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Abbonate-valmisteen käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole riittävästi kokemusta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei siksi saa hoitaa Abbonate-valmisteella (ks. kohta 4.3). Muita potilaita, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Abbonate on vasta-aiheista potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Feokromosytooma
- Karsinoidikasvaimet
- Epäilty tai äskettäinen sydän- ja verisuonitapahtuma
- Vaskulaariset epämuodostumat, kuten aneurysmat
- Hypertensio tai vaikea-asteiset ja vaikeahoitoiset sydän- ja verisuonitaudit
- Maksan vajaatoiminta tai maksasairaus
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta tai munuaissairaus
- Porfyria
- Diabetes insipidus
- Pahanlaatuinen hypertermia, aiempi pahanlaatuinen hypertermia

- Akuutti delirium
- Akuutti myrkytys keskushermostoa lamaavilla lääkevalmisteilla (eli sedatiiveilla, kipuläkkeillä ja psykotrooppisilla lääkkeillä, kuten psykoosiläkkeillä, masennuslääkkeillä tai litiumilla) ja alkoholilla
- Samanaikainen käyttö seuraavien kanssa:
 - lääkevalmisteet, joilla on voimakas serotoniinin takaisinottoa estävä vaikutus, kuten kaikki selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet, kuten sitalopraami, essitalopraami, fluoksetiini, fluvoksamiini, paroksetiini ja sertraliini) ja selektiiviset serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet, kuten venlafaksiini ja duloksetiini)
 - trisykliset masennuslääkkeet (kuten klomipramiini, imipramiini, amitriptyliini, desipramiini, nortriptyliini ja protriptyliini)
 - muut MAO:n estäjät (kuten feneltsiini)
 - serotoniinagonistit, kuten migreenin hoitoon käytettävät triptaanit
 - buspironi
 - sympatomimeetit (esim. verenpainetta nostavat lääkkeet sekä tietyt nenän kautta otettavat lääkkeet, yskänlääkkeet tai flunssalääkkeet ja ADHD-lääkkeet)
 - petidiini, tramadoli, dekstrometorfaani (yskänärästystä hillitsevien lääkkeiden sisältämä dekstrometorfaani)
- Käyttö lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaat, joilla on verenpaineongelmia

Jos potilaalla on kohtalaisen korkea tai matala verenpaine tai tavanomaista suurempi hypertensiivisten reaktioiden (esim. hypertyreosin) riski, Abbonate-valmistetta saa käyttää vain, jos verenpainetta seurataan tiheästi.

Jos verenpaine poikkeaa ennen hoitoa normaalista, verenpaineeseen kohdistuvien lisävaikutusten riskiä on punnittava Abbonate-valmisteella saavutettavaa mahdollista hyötyä vasten. Abbonate-valmistetta ei saa määrätä potilaille, joilla on sydän- ja verisuonitautien riski (ks. kohta 4.3). Ortostaattiset reaktiot, joihin liittyy hypotensiota, ovat hyvin yleisiä, ja niiden perusteella voi olla tarpeen jakaa annos, pienentää annosta tai vaihtaa toiseen lääkehoitoon.

Ruoka ja juoma

Ruokia ja juomia, joissa on runsaasti tyramiinia, ei saa nauttia hoidon aloituspäivästä siihen saakka kun Abbonate-hoidon päättymisestä on kulunut 14 päivää (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla on samanaikaisia psyykkisiä sairauksia

Jotkin masennuslääkkeiden vaikutukset voivat olla samankaltaisia kuin psyykkisten sairauksien oireet. Abbonate voi pahentaa nykyisiä oireita, kuten ahdistuneisuutta ja agitaatiota. Abbonate-hoito pitää lopettaa heti, jos potilaalla ilmenee maanisia vaiheita (ks. kohta 4.8). Sama koskee psykoottisia oireita (oireiden pahenemista tai olemassa olevia oireita) potilaalla, joilla on masennusjaksoja, joihin liittyy psykoottisia piirteitä.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaan anamneesissa on huumeiden tai alkoholin väärinkäyttöä.

Itsemurha-ajatukset / itsetuhoiset ajatukset tai niiden kliininen paheneminen

Tranyylisypromiinille on ominaista merkittävä akuutti toksisuus (ks. kohta 4.9). Myös tämä pitää ottaa huomioon määrättäessä valmistetta potilaille, joilla on itsemurhan riski.

Masennukseen liittyy suurentunut itsetuhoisten ajatusten, itsensä vahingoittamisen ja itsemurhan (itsemurhaan liittyvien tapahtumien) riski. Suurentunut riski säilyy, kunnes oireet lievenevät merkittävästi. Koska paranemista ei välttämättä tapahdu muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana, potilaista on seurattava tarkoin, kunnes paranemista ilmenee. Yleinen kliininen kokemus osoittaa, että itsemurhan riski voi suurentua hoidon alussa.

Jos potilaalla on aiemmin ollut itsetuhoista käyttäytymistä tai selviä itsetuhoisia ajatuksia ennen hoitoa, itsetuhoisten ajatusten riski on suurentunut. Tällaisia potilaita pitää siksi seurata huolellisesti hoidon aikana. Meta-analyysi masennuslääkkeitä koskevista lumekontrolloiduista klinisistä tutkimuksista aikuispotilailla, joilla oli psyykkisiä sairauksia, osoitti itsetuhoisen käyttäytymisen riskin olevan suurempi masennuslääkeryhmässä kuin lumelääkeryhmässä alle 25-vuotiailla potilailla.

Potilaita, etenkin niitä joilla on suuri itsemurhan riski, on seurattava tarkoin lääkehoidon aikana, erityisesti hoidon varhaisessa vaiheessa ja annosmuutosten jälkeen. Potilaalle (ja potilasta hoitaville henkilöille) on kerrottava, että potilasta on seurattava mahdollisten klinisten tilan pahenemisen, itsetuhoisen käyttäytymisen tai itsetuhoisten ajatusten ja käyttäytymisessä tapahtuvien epätavallisten muutosten varalta. Jos tällaisia oireita ilmenee, on hakeuduttava välittömästi lääkäriin.

Serotoniinioireyhtymä

Tranylylisyypromiinihoidon yhteydessä voi ilmetä serotoniinioireyhtymä, joka on mahdollisesti henkeä uhkaava tila. Tämä koskee etenkin samanaikaista käyttöä muiden serotonergiseen hermovälittäjäainejärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden (kuten triptaanien, SSRI-lääkkeiden, SNRI-lääkkeiden, litiumin, sibutramiinin, mäkikuisman [*Hypericum perforatum*], fentanyylin ja sen analogien, tramadolien, deksametorfaanin, tapentadolien, petidiinin, metadonin, pentatsosiinin, buprenorfiinin ja naloksonin) kanssa tai sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat vaikuttaa serotoniinin metaboliaan (mukaan lukien MAO:n estäjät, kuten metyleenisininen), serotoniinin esiasteiden (kuten tryptofaanilisäravinteiden) kanssa tai psykoosilääkkeiden tai muiden dopamiiniantagonistien kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Serotoniinioireyhtymän oireita voivat olla psyykkisen tilan muutokset (kuten agitaatio, aistiharhat, kooma), autonominen epävakaus (kuten takykardia, labiili verenpaine, hypertermia), neuromuskulaariset häiriöt (kuten hyperrefleksia, koordinaation puute) ja/tai maha-suolikanavan oireet (kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli).

Serotoniinioireyhtymä voi vaikeimmassa muodossaan muistuttaa pahanlaatuista neuroleptioireyhtymää. Sen oireita ovat mm. hypertermia, lihasjäykkyys, autonominen epävakaus, johon voi liittyä nopeita vitaalitoimintojen muutoksia, ja psyykkisen tilan muutokset.

Jos samanaikainen hoito tranylylisyypromiinilla ja muilla serotonergiseen ja/tai dopaminergiseen hermovälittäjäainejärjestelmään mahdollisesti vaikuttavilla lääkevalmisteilla on kliinisesti perusteltua, on suositeltavaa tarkkailla potilasta huolellisesti, etenkin hoidon alussa ja annoksen suurentamisen yhteydessä (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Tranylylisyypromiinin ja serotoniinin esiasteiden (kuten tryptofaanilisän) samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Epilepsiapotilaat

Abbonate voi alentaa kouristuskyynnystä. Abbonate-valmistetta on siksi käytettävä varoen potilaille, joilla on aiemmin ollut kouristuskohtauksia.

Diabetespotilaat

Abbonate-hoito voi vaikuttaa diabetespotilaiden verensokeriarvoihin. Insuliinin ja/tai suun kautta otettavien hypoglykemisten lääkevalmisteiden annostusta voi olla tarpeen muuttaa (ks. kohta 4.5).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Abbonate-valmisteen käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole riittävästi kokemusta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (glomerulusten suodatusnopeus [GFR] < 30 ml/min ja dialyysihoitoa saavat potilaat) ei siksi saa hoitaa Abbonate-valmisteella (ks. kohta 4.3). Muita potilaita, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Abbonate on vasta-aiheista potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Läkkäät

Läkkäät ovat yleensä herkempiä ortostaattiselle hypotensiolle.

Läkkäiden potilaiden hoidossa annosta on suurennettava tavanomaista hitaammin ja verenpainetta on seurattava säännöllisesti. Vuorokausiannokset on pidettävä mahdollisimman pieninä (ks. kohta 4.2).

Apuaineet

Abbonate sisältää Ponceau 4R -väriainetta (E 124), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tranylyisypromiinin tehoon vaikuttavat lääkevalmisteet

Abbonate-valmistetta ei saa käyttää yhdessä seuraavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.3):

- lääkevalmisteet, joilla on voimakas serotoniinin takaisinottoa estävä vaikutus, kuten selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet, kuten sitalopraami, essitalopraami, fluoksetiini, fluvoksamiini, paroksetiini, sertraliini), selektiiviset serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet, kuten venlafaksiini ja duloksetiini) ja muut serotonergiset lääkevalmisteet (buprenorfiini, naloksoni) (on riski, että nämä lääkevalmisteet aiheuttavat serotoniinioireyhtymän, jonka oireita ovat esimerkiksi hypertensio, ärtyneisyys ja hypertermia, joista osa voi johtaa kuolemaan).
- trisykliset masennuslääkkeet (kuten klomipramiini, imipramiini, amitriptyliini, desipramiini, nortriptyliini ja protriptyliini) (serotoniinioireyhtymän riski)
- muut MAO:n estäjät (kuten feneltsiini) (verenpaineen on raportoitu nousevan nopeasti).
Vaihdettaessa toisesta MAO:n estäjästä Abbonate-hoitoon tai päinvastoin välissä on yleensä pidettävä vähintään seitsemän vuorokauden mittainen lääkkeetön jakso, ja tranylyisypromiinihoidon ensimmäiseksi viikoksi määrättävä annos saa olla vain 10 mg/vrk.
- serotoniiniagonistit, kuten migreenin hoitoon käytettävät triptaanit (serotoniinioireyhtymän riski)
- buspironi (verenpaineen on raportoitu nousevan nopeasti)
- sympatomimeetit, kuten verenpainetta nostavat lääkkeet, sekä tietyt nenän kautta otettavat lääkkeet, yskänlääkkeet tai flunssalääkkeet (vaikea-asteisen hypertensiivisen kriisin riski) ja ADHD-lääkkeet
- petidiini, tramadoli, (yskänärsytystä hillitsevien lääkkeiden sisältämä) dekstrometorfaani (mahdollisuus saada henkeä uhkaavia keskushermostoon kohdistuvia tai henkeä uhkaavia hengitys- ja verenkiertoelimistön toimintaan vaikuttavia haittavaikutuksia).

Erittäin pienet adrenaliini- tai noradrenaliinipitoisuudet paikallisuudutteissa (esim. hammastoinenpiteiden yhteydessä) tai silmätipoissa eivät aiheuta erityistä riskiä tranylyisypromiinihoitoa saaville potilaille katekoli-O-metyylitransferaasin vaihtoehdoisen reitin vuoksi. Käyttöön yhdistelmänä inhaloitavien selektiivisten beeta₂-agonistien kanssa ei myöskään liity erityistä riskiä.

MAO:n estäjien ja tryptofaanin yhdistelmän on raportoitu voivan aiheuttaa käyttäytymisoireita ja neurologisia oireita.

Tranylyisypromiinin vaikutus muiden lääkevalmisteiden tehoon

Abbonate voi voimistaa verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden (kuten guanetidiinin ja metyylidopan) verenpainetta alentavaa vaikutusta. Verenpaineen nousu voi joskus esiintyä samanaikaisesti agitaation kanssa.

Insuliinin ja suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden teho voi voimistua (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen Abbonate-hoito voi pahentaa bupropionin haittavaikutuksia, kuten epileptisiä kohtauksia ja agitaatiota. Tämän yhdistelmän käyttöä on siksi vältettävä.

Samanaikainen Abbonate-hoito voi voimistaa keskushermostoon vaikuttavien lääkevalmisteiden (neuroleptien, masennuslääkkeiden, bentsodiatsepiinien) sedatiivista vaikutusta (ks. myös kohta 4.3).

Yhteisvaikutukset leikkauksen ja hammashoidon aikana

On harkittava Abbonate-hoidon lopettamista 14 päivää ennen suunniteltua leikkausta, jossa käytetään anestesia-aineita tai joitakin kipulääkkeitä, sillä anestesia-aineiden ja irreversiibelien MAO:n estäjien (esim. tranyylysyypromiinin) samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu yhteisvaikutuksia, joista osa oli vakavia (epävakaa verenkierto, tajuttomuustila). Petidiiniä (voimakas kipulääke, jota käytetään esim. leikkauksen jälkeisessä kivun hoidossa) ei saa antaa potilaille, jotka käyttävät tranyylysyypromiinia (ks. kohta 4.3).

Sympaattisen hermoston liikastimulaatio on aina mahdollista Abbonate-hoitoa saavilla potilailla.

Eetteriä lukuun ottamatta inhaloitavat anestesia-aineet eivät aiheuta inhaloitaviin anestesia-aineisiin liittyvän perusriskin lisäksi muita riskejä.

Näitä yhteisvaikutuksia liittyy myös edellä mainittujen lääkevalmisteiden lyhytaikaiseen käyttöön.

Yhteisvaikutukset ruoka-aineiden kanssa (ks. kohta 4.4)

MAO:n estäjillä hoidettavien potilaiden on seurattava tarkoin biogeenisten amiinien (tyramiinin ja fenyylityyliamiinin) saantiaan hoidon alusta siihen saakka, kun hoidon lopettamisesta on kulunut 14 päivää. MAO:n estäjähoidon aikana haittavaikutukset (etenkin verenpaineen muutokset) ovat mahdollisia, vaikka ateriakohtainen tyramiinipitoisuus (6 mg) ja fenyylityyliamiinipitoisuus (1 mg) olisi erittäin pieni.

Jos MAO:n estäjähoidoa saava potilas nielee 25 mg tyramiinia per ateria, odotettavissa oleva reaktio on vakava verenpaineen nousu, joka voi johtaa kuolemaan.

Imeytyvän tyramiinin osuus on suhteellisen suuri pienten aterioiden yhteydessä sekä alkoholin samanaikaisen käytön yhteydessä. Biogeeniset amiinit voivat kertyä ruokaan mikrobiaalisten metabolisten prosessien kautta: tuotantoprosessin normaalin käymisprosessin aikana, mutta myös jos tuotetta säilytetään lämpimässä tai jos pakkausmateriaali on vaurioitunut.

Kaikki ruoka on siksi nautittava mahdollisimman tuoreena. Seuraavien tuoteryhmien tyramiinipitoisuus on suuri, joten niitä on vältettävä: kaikki sinihomejuustot ja kypsytetyt juustot; alkoholijuomat (erityisesti punaviini); oluet (myös alkoholittomat); runsasproteiiniset elintarvikkeet, jotka eivät ole tuoreita tai jotka on valmistettu hydrolysoimalla, hapattamalla (fermentoimalla), suolavedessä liottamalla tai kuivattamalla; kuivasuolattu, riiputettu tai kypsytetty liha; kala ja siipikarjanliha; kaikki hapattetut soijavalmisteet; hapankaali; härkäpavut; hiivauutteet; banaaninkuori.

Abbonate-valmisteen samanaikainen käyttö voi voimistaa alkoholin vaikutuksia.

Psykykkisiin sairauksiin sekä ruoka-aineiden ja lääkevalmisteen yhteisvaikutuksiin perehtyneen ravitsemusterapeutin pitää antaa potilaalle ravitsemusohjeita, koska runsaasti tyramiinia sisältävää ruokaa on vältettävä.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja ime t y s

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Abbonate-valmistetta ei suositella naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä ehkäisyä. Potilaita, jotka voivat tulla raskaaksi ja joille on määrätty Abbonate-valmistetta, on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos he haluavat tulla raskaaksi tai jos epäillään raskautta, jotta he voivat siirtyä käyttämään jotakin toista lääkettä.

Raskaus

Ei ole riittävästi tietoja Abbonate-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Tranyylysyypromiinin lisääntymistoksisuutta koskevia eläinkokeita ei myöskään ole tehty riittävästi (ks. kohta 5.3). Tranyylysyypromiini voi aiheuttaa haittavaikutuksia raskauden aikana kohdun ja istukan verenkierron heikentymisen vuoksi. Abbonate-valmistetta ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Abbonate erittyy rintamaitoon. Imetys Abbonate-hoidon aikana aiheuttaa riskejä imetettävälle lapselle. Abbonate-valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana. Jos Abbonate-valmisteen käyttö on selvästi välttämätöntä, imetys pitää lopettaa.

Hedelmällisyys

Tranyylisypromiinin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Abbonate-valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Tämä koskee erityisesti käyttöä alkoholin kanssa ja/tai yhdessä muiden keskushermostoon vaikuttavien aineiden kanssa. Potilaan ei siksi pidä ajaa autoa tai muita ajoneuvoja, käyttää sähköisiä työkaluja tai koneita tai tehdä muita mahdollisesti vaarallisia toimintoja hoidon alussa. Hoidon aikana kertyy lisää kokemusta siitä, miten yksittäinen potilas reagoi tranyylisypromiiniin, ja sen perusteella voidaan määrittää kyseisen potilaan kyky ajaa ajoneuvoja ja käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Abbonate-hoito pitää lopettaa heti, jos potilaalla ilmenee maaninen vaihe (ks. kohta 4.4).

Seuraavia haittavaikutuksia on odotettavissa hyvin usein, etenkin hoidon alussa: unihäiriöt, hypotensio, ortostaattiset reaktiot (ortostaattinen hypotensio).

Haittavaikutustaulukko

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Veri ja imukudos				Anemia, leukopenia, neutropenia, agranulosytoosi, trombosytopenia		
Psyykkiset häiriöt		Ahdistuneisuus, agitaatio, levottomuus		Psykologinen riippuvuus	Hallusinaatiot, sekavuus	Itsemurha-ajatukset, itsetuhoisen käyttäytymisen ¹
Hermosto	Unettomuus, unihäiriöt	Heitehuimaus, suun kuivuminen, väsymys		Epileptiset kohtaukset	Polyneuropatia	Uneliaisuus, vapina
Silmät					Silmän mukautumishäiriö	

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Kuulo ja tasapainoelin						Tinnitus
Sydän		Sydämen-tykytys				
Verisuonisto	Hypotensio, ortostaattinen reaktio (ortostaattinen hypotensio)		Hypertensio ² , kallonsisäinen verenvuoto ³	Turvotus		
Ruoansulatuselimistö				Ummetus, ripuli		Pahoinvointi, johon voi liittyä oksentelua, epäspesifiset maha-suolikanavan oireet
Maksa ja sappi					Maksan toimintahäiriö, lisääntynyt maksan entsyymiaktiivisuus	
Iho ja ihonalainen kudos				Hikoilu	Hiustenlähtö, allergiset ihottumat	
Luusto, lihakset ja sidekudos				Lihaskouristukset, lihaskipu	Nivelkipu	
Munuaiset ja virtsatiet					Vähentynyt virtsaneritys, mikä korreloi antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymän kanssa	Dysuria

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Sukupuolielimet ja rinnat				Orgasmi- vaikeus, erektiohäiriö, siemensyök- syn poikkeavuus		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Painon- nousu, painon- lasku, heikkous			Hypertermia	Rintakipu, kylmyyden tunne, uupumus

¹ Tapauksia itsetuhoisista ajatuksista lääkevalmisteilla, jotka sisältävät samaa vaikuttavaa ainetta kuin Abbonate 20 mg kalvopäällysteiset tabletit, tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

² Hypertensio aina hypertensiivisiin kriiseihin asti; näihin liittyy takykardiaa, kasvojen ja kaulan punoitusta, päänsärkyä (etenkin takaraivopäänsärkyä), niskan jäykkyyttä, oksentelua ja valonarkuutta.

³ Kallonsisäinen verenvuoto, etenkin jos ravitsemusta koskevia vaatimuksia ei noudateta (ks. kohta 4.4) tai lääkkeiden yhteisvaikutusten yhteydessä (ks. kohta 4.5).

Pitkäkestoisen Abbonate-hoidon äkillistä lopettamista pitää välttää, sillä se voi aiheuttaa vieroitusoireita, kuten ahdistuneisuutta, levottomuutta, unettomuutta, uneliaisuutta tai sekavuustilan (delirium) (ks. kohta 4.2). Hoito pitää siksi lopettaa pienentämällä annosta hitaasti vähintään kahden viikon kuluessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tranyylisypromiinilla on merkittävä akuutti toksisuus, johon liittyy vaikeahoitoisen myrkytyksen riski. Epäiltäessä yliannostusta on otettava välittömästi yhteyttä päivystyspoliklinikkaan.

Verenpainetta on seurattava huolellisesti. Potilasta pitää seurata huolellisesti vähintään viikon ajan yliannostuksen jälkeen, sillä yliannostuksen oireet voivat ilmetä viiveellä tai pitkittyä. Mahdollinen useiden lääkkeiden vaikutus on otettava huomioon.

Yliannostuksen oireet

Tranyylisypromiinin yliannostukseen liittyvät henkeä uhkaavat oireet vaikuttavat keskushermostoon (sekavuus, hypereksitaatio mukaan lukien epileptiset kohtaukset, tajuttomuus aina koomaan asti, kuume, hypertermia), hengitystoimintoihin (mukaan lukien hengityspysähdys) ja sydän- ja verisuonijärjestelmään (vaikeat verenpaineen vaihtelut, johtumishäiriöt) sekä lihaksiin (vaikeat lihaskouristukset).

Yliannostuksen hoito

Sykkeen, verenpaineen, hengityksen ja ruumiinlämmön huolellisen seurannan lisäksi on oltava valmiudet kontrolloitua ventilaatioon.

Koska tranyylisypromiini imeytyy nopeasti, toimenpiteet imeytymisen estämiseksi (mahahuuhtelu, jonka saavat tehdä vain henkilöt, joilla on asianmukainen koulutus ja asiantuntemus, aktiivihiihen anto) ovat hyödyllisiä vain, jos hoito voidaan aloittaa pian yliannoksen ottamisen jälkeen. Hemodialyysin ja hemoperfuusion toteuttaminen on aiheellista vain ensimmäisten tuntien kuluessa yliannostuksesta, ja silloinkin niistä saatava hyöty on epävarmaa. Vaikka virtsan happamoittaminen (esim. antamalla ammoniumkloridia) lisää tranyylisypromiinin erittymistä elimistöstä, on huomattava, että tällä toimenpiteellä on vain vähäinen vaikutus, koska se ei kumoa tranyylisypromiinin aiheuttamaa irreversibelä monoamiinioksidaasin estoa. Yliannostuksen vaikutuksia pitää hoitaa oireenmukaisesti, kunnes monoamiinioksidaasin uudismuodostuminen palautuu.

Myrkytysoireiden hallinta

Verenpaineen huolellinen seuranta yliannostuksen jälkeen on ehdottoman tarpeellista. Potilasta pitää seurata huolellisesti vähintään viikon ajan yliannostuksen jälkeen, sillä yliannostuksen oireet voivat ilmetä viiveellä tai pitkittyä.

Hypertensiivisen kriisin ilmetessä (akuutti verenpaineen nousu yli 180/100 mmHg:n tasolle) verenpainelääkkeiden, kuten nifedipiinin, käyttö on aiheellista. Vaikea-asteisen hypertension ilmetessä voidaan antaa laskimoon fentolamiinia tai nitroprussidia.

Vaikea-asteista hypotensiota pitää hoitaa mieluiten infuusionesteillä. Jos vaste infuusionesteisiin on riittämätön, voidaan antaa norepinefriiniä (jatkuvana infuusiona).

Jos ilmenee vaikeaa agitaatiota ja/tai voimakasta lihasjäykkyyttä, suositellaan bentsodiatsepiinihoitoa. Jos ilmenee vaikeita lihaskrampeja, lihasten rentouttaminen ei-depolarisoivilla lihasrelaksanteilla (pankuroni, vekuroni) ja ventilaatio voivat olla tarpeen. Ventrikulaarisen takyarytmian hoitoon voidaan harkita lidokaiinia, prokaiiniamidia tai fenytoiinia. Kouristusten hoitoon suositellaan diatsepaamia.

Serotoniinioireyhtymän hoito

Serotoniinioireyhtymän, johon liittyy serotoniinin (5-HT) esto, hoitoon voidaan käyttää syproheptadiinia, mutta vain kun siitä on saatavilla suun kautta otettava lääkemuoto.

Serotoniinioireyhtymän, johon liittyy serotoniinin (5-HT) esto, ja agitaatiotilojen hoitoon voidaan käyttää myös klooripromatsiinia, mutta kouristuskynnyksen alenemisen, hikoilun eston, hypotension ja dystonian riski on otettava huomioon.

Hyperpyreksiaa on hoidettava kohdan Myrkytysoireiden hallinta mukaisesti. Serotonergisten lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksista johtuvaa vaikea-asteista serotoniinioireyhtymää hoidetaan samalla tavalla kuin tranyylisypromiinin yliannostuksen aiheuttamaa serotoniinioireyhtymää.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet, masennuslääkkeet, epäselektiiviset MAO:n estäjät. ATC-koodi: N06AF04

Tranyylisypromiini kuuluu epäselektiivisten ja irreversibelien monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjien (muiden kuin hydratsiinin) ryhmään. Sillä on nopeasti (2–8 vuorokaudessa) ja voimakkaasti stimuloiva ja psykomotorisia toimintoja aktivoiva vaikutus, kun taas mielialaan vaikuttava ja masennusta lieventävä vaikutus kehittyy hitaammin (noin 3–5 viikossa).

Masennusta lieventävää vaikutusmekanismia ei täysin tunneta. Biogeenisten amiinien, kuten serotoniinin, noradrenaliinin ja dopamiinin, solunsisäinen ja hermonsisäinen inaktivaatio estyy kahden tunnin kuluessa epäselektiivisten MAO-A:n ja MAO-B:n estäjien annosta, minkä seurauksena hermovälittäjäaineiden pitoisuus keskushermostossa suurenee. Vaikka tranyylisyproomiini ja sen metaboliitit erittyvät täysin 24 tunnin kuluessa viimeisestä annoksesta, monoamiinioksidaasientsyymin täydellisen aktiivisuuden palautuminen kestää 3–5 vuorokautta, koska MAO:n esto on irreversiibeliä.

Pitkällä aikavälillä tranyylisyproomiini vähentää beeta-adrenergisten reseptorien ja serotonergisten 5-HT₂-reseptorien tiheyttä.

Tranyylisyproomiini on (-)- ja (+)-isomeerien rasemaatti: (+)-isomeeri estää monoamiinioksidaasia suuremmassa määrin, ja (-)-isomeeri voi myös estää noradrenaliinin takaisinoton.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Tranyylisyproomiini imeytyy nopeasti suun kautta annon jälkeen. Maksimipitoisuus plasmassa on oletettavasti 0,5–3,5 tuntia suun kautta otettavien lääkeainemuotojen käytön jälkeen. Pitkäaikaisesti tranyylisyproomiinia käyttävien potilaiden keskimääräinen maksimipitoisuus plasmassa on 112 ng/ml 2 tuntia tranyylisyproomiinin 20 mg:n kerta-annoksen jälkeen.

Jakautuminen

Potilaan painon mukaan laskettu jakautumistilavuus on 1,1–5,7 l/kg. Ei tiedetä, erittyykö tranyylisyproomiini ihmisen rintamaitoon. Tiedossa ei ole näyttöä vaikutuksesta sikiön verenkiertoon.

Biotransformaatio

Maksassa tapahtuvan biotransformaation seurauksena muodostuvat pääasialliset metaboliitit ovat p-hydroksi-tranyylisyproomiini ja N-asetyyli-tranyylisyproomiini. Vain noin 4 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana tranyylisyproomiinina. Suurtenkaan tranyylisyproomiiniannosten annon jälkeen ihmisen virtsasta tai plasmasta ei tunnistettu metaboliittina amfetamiinia.

Eliminaatio

Masennusta sairastavilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa puoliintumisajan todettiin olevan noin 2,5 tuntia tranyylisyproomiinin 20 mg:n kerta-annoksen annon jälkeen. Erittyminen tapahtuu pääasiassa metaboliitteina (hippuurihappo ja bentsoehappo) sappeen ja pääasiassa munuaisten kautta. Tranyylisyproomiinin erittyminen munuaisten kautta riippuu voimakkaasti pH:sta; matalat pH-arvot edistävät erittymistä.

Stereoselektiivisyys

(-)-isomeerin pitoisuus plasmassa on aina suurempi kuin (+)-isomeerien pitoisuus. Maksimipitoisuus veressä saavutetaan yleensä 0,5–3,5 tunnin kuluttua annon jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

In vitro -tutkimuksista saadut vähäiset tiedot eivät viittaa tranyylisyproomiinin mutageenisuuteen. Lisääntymistoksisuutta koskevat eläinkokeet ovat puutteellisia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Selluloosa, mikrokiteinen
Kalsiumvetyfosfaatti (vedetön)
Esigelatinoitu tärkkelys
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Talkki

Tabletin päällys

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu
Makrogoli
Ponceau 4R (E 124)
Talkki
Titaanidioksidi (E 171)
Indigokarmiinia lumiinilakka (E 132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Alu-PVC/PVdC-läpipainopakkaus: 30, 60, 90 tai 105 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Abboxia AB
Box 50
431 21 Mölndal
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

43023

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.05.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Abbonate 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller tranylcyprominsulfat motsvarande 20 mg tranylcypromin.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 0,3 mg nykockin (E 124).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Röd, rund (diameter ca. 9 mm), konvex tablett med en V-formad brytskåra på ena sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

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 minst två antidepressiva läkemedel (inklusive tricykliska antidepressiva) och effektförstärkning med exempelvis litium.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska endast ges under överinseende av specialistläkare inom psykiatri.

Dietist med kunskap om psykiatriska sjukdomar och produktens kostinteraktioner bör diskutera dietråd med patienten, eftersom tyraminrika livsmedel ska undvikas (se 4.5).

En behandlingsfri period krävs vid byte från vissa andra antidepressiva läkemedel till Abbonate eller vice versa (se 4.4 och 4.5). Den behandlingsfria perioden ska vara ungefär fem gånger det andra läkemedlets och dess aktiva metaboliters halveringstid och ska generellt pågå under minst 7 dagar. Om byte sker från Abbonate till en annan terapi som inte är kompatibel med tranylcypromin ska den behandlingsfria perioden vara 14 dagar. Endast 10 mg/dag ska förskrivas under den första behandlingsveckan. När byte sker från fluoxetin till Abbonate ska den behandlingsfria perioden vara 4 veckor. Det rekommenderas att läsa produktinformationen 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 4.4). Den första dosen tas på morgonen. Den sista dosen bör tas vid lunchtid och senast klockan 15 för att undvika sömnsvårigheter.

Den rekommenderade startdosen är 10 mg tranlycypromin 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 tranlycypromin beroende på effekten, *och med frekvent monitorering av blodtryck stående och i viloläge*.

Vanligtvis är den effektiva dosen inom 20–40 mg/dag. Om det terapeutiska svaret inte är adekvat kan dosen ökas veckovis i steg om 10 mg/dag till högst 60 mg/dag, med observans på uppkomst av biverkningar. Antidepressiv effekt uppnås generellt efter 3 till 6 veckor, men kan ta längre tid beroende på dosering och titrering.

Vid tillfredsställande effekt på de depressiva symtomen ska behandlingen fortsätta 4 till 6 månader för att undvika återfall. I många fall är en underhållsdos inom 20 till 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 säkerhetsdata är otillräckliga.

Plötslig utsättning vid förlängd behandling med Abbonate ska undvikas eftersom detta kan leda till abstinenssymtom som oro, rastlöshet, sömnsvårigheter, trötthet eller delirium. Behandlingen ska därför fasas ut stegvis under minst två veckors tid.

Pediatrik population

Abbonate 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 Abbonate vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion. Därför ska patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion inte behandlas med Abbonate. Andra patienter med nedsatt njurfunktion ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Feokromocytom
- Karcinoida tumörer
- Misstänkt eller nyligen genomgången cerebrovaskulär händelse
- Vaskulära missbildningar såsom aneurysm
- Allvarliga, svårkontrollerade former av hypertension eller kardiovaskulära sjukdomar
- Nedsatt leverfunktion eller leversjukdom
- Allvarligt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom
- Porfyri
- Diabetes insipidus
- Malign hypertermi, också anamnes av malign hypertermi
- Akut delirium

- Akut förgiftning med CNS depressiva läkemedel (t.ex. sedativa läkemedel, analgetikum, och psykotropa läkemedel såsom antipsykotika, antidepressiva, litium) och alkohol
- Samtidig användning av:
 - Läkemedel som är starka serotoninåterupptagshämmare, såsom alla selektiva återupptagshämmare (SSRI, såsom citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin) och selektiva serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI såsom venlafaxin och duloxetin).
 - Tricykliska antidepressiva (såsom klomipramin, imipramin, amitriptylin, desipramin, nortriptylin och protriptylin)
 - Andra MAO-hämmare (såsom fenelzin)
 - Serotoninagonister som triptan för behandling av migrän
 - Buspiron
 - Sympatomimetika (läkemedel som ökar blodtrycket och vissa näs- hals- och influensaläkemedel och läkemedel för ADHD)
 - Petidin, tramadol, dextrometorfan (dextrometorfan finns i hostmedicin).
- 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. hypertyroidism) ska endast använda Abbonate under frekvent övervakning av blodtrycket. Om blodtrycket före behandling avviker från det normala ska riskerna vid ytterligare blodtryckspåverkan vägas mot den potentiella nyttan med Abbonate. Patienter med en kardiovaskulär risk ska inte förskrivas Abbonate (se avsnitt 4.3).

Ortostatiska reaktioner med hypotension är mycket vanligt 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 Abbonate (se avsnitt 4.5).

Patienter med psykiatrisk komorbiditet

Vissa effekter av läkemedel mot depression kan likna psykiatriska sjukdomssymtom. Abbonate kan förvärra befintliga symtom som ångest och upprördhet. Abbonate ska omedelbart utsättas i händelse av en manisk period (se avsnitt 4.8). Samma gäller vid händelse av (aggregering eller existerande) psykotiska symtom hos patienter med depressiva perioder med psykotiska inslag.

Särskild försiktighet ska iakttas för patienter med en anamnes av drog – eller alkoholmissbruk.

Själv mord / självmordstankar eller klinisk försämring

Tranlycypromin karakteriseras av en signifikant akut toxicitet vid överdosering. Detta ska tas i beaktande vid förskrivning till självmordsbenägna patienter.

Depression är associerat med en ökad risk för självmordstankar, självskadebeteende och självmord (själv mords relaterade händelser). Den ökade risken kvarstår tills det finns en signifikant lättning i symtom. 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 besvär visar att antidepressiva läkemedel ger en ökad risk för självmordsbeteende 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 speciellt i början av behandlingen och vid dosjusteringar. Patienter (och vårdgivare) ska vara observanta på behovet av övervakning vid klinisk försämring, självmordsbeteende eller självmordstankar och vid ovanliga förändringar i beteendet. Medicinsk rådgivning ska sökas omedelbart om dessa symtom uppstår.

Serotonergt syndrom

Serotonergt syndrom, ett potentiellt livsfarligt tillstånd, kan uppstå vid behandling med tranlycypromin och i synnerhet vid samtidig användning av andra läkemedel som påverkar serotonin transmittorsystemet (inklusive triptaner, SSRI, SNRI, litium, sibutramin, Johannesört (*Hypericum perforatum*), fentanyl och dess analoger, tramadol, dextrometorfan, tapentadol, petidin, metadon, pentazocin, buprenorfin eller 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 serotonergt syndrom kan vara ändringar i det mentala tillståndet (t.ex. aggressivitet, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, blodtrycksändringar, hypertermi), neuromuskulära störningar (t.ex. hyperreflexi, inkoordination) och/eller symtom i magtarmkanalen (t.ex. illamående, kräkningar, diarré).

Serotonergt syndrom kan i sin allvarligaste form jämföras med malignt neuroleptikasyndrom. Detta inkluderar symptom som hypertermi, muskelstelhet, autonom instabilitet med snabba ändringar i vitala tecken och ändringar i mental status.

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

Patienter med epilepsi

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

Patienter med diabetes

Abbonate 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 Abbonate hos patienter med nedsatt njurfunktion. Därför ska patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (GRF <30 mL/min och patienter som genomgår dialys) inte behandlas med Abbonate (se avsnitt 4.3). Andra patienter med nedsatt njurfunktion ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Äldre

Äldre är mer känsliga för ortostatisk hypotension.

Vid behandling av äldre patienter ska dosökning ske långsamt under regelbunden övervakning av blodtrycket. Den administrerade dagliga dosen ska hållas så låg som möjligt (se avsnitt 4.2).

Innehållsämne

Abbonate innehåller nykockin (E 124) som kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som påverkar effekten av tranlylcypromin

Abbonate ska inte intas tillsammans med följande läkemedel (se avsnitt 4.3):

- läkemedel som är starka serotoninåterupptagshämmare, såsom alla selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI, såsom citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin), selektiva serotonin- och norepinefrinåterupptagshämmare (SNRI såsom venlafaxin och duloxetin) och andra serotonerga läkemedel (buprenorfin, naloxon) (risk att provocera serotonergt syndrom med symtom som hypertension, irritation, hypertermi, några med dödlig utgång).
- tricykliska antidepressiva (såsom klomipramin, imipramin, amitriptylin, desipramin, nortriptylin och protriptylin) (risk för serotonergt syndrom).
- andra MAO-hämmare (såsom fenelzin) (en markant ökning av blodtrycket har rapporterats). Vid byte från annan MAO-hämmare till Abbonate och vice versa, ska det generellt föregås av en 7 dagar behandlingsfri period och endast 10 mg/dag ska förskrivas under den första behandlingsveckan med tranlylcypromin.
- serotoninagonister såsom triptaner för behandling av migrän (risk för serotonergt syndrom).
- buspiron (en markant blodtrycksökning har rapporterats).
- sympatomimetika, t.ex läkemedel som ökar blodtrycket, såväl som vissa näs-, host- och influensaläkemedel (risk för allvarliga hypertensiva reaktioner) samt läkemedel för ADHD
- petidin, tramadol, dextrometorfan (finns i hostmedicin) (möjligt med livshotande biverkningar i centrala nervsystemet eller livshotande effekter i luftvägarna och cirkulationssystemet).

De extremt låga koncentrationerna av adrenalin och noradrenalin i lokala anestetika (t.ex. vid behandling hos tandläkare) eller i ögondroppar utgör ingen särskild risk för patienter som behandlas med tranlylcypromin på grund av den alternativa vägen för katokol-O-metyltransferas. Kombinationen med selektiva beta₂-agonister för inhalering utgör inte heller någon särskild risk.

Det har rapporterats att kombinationen av MAO hämmare och tryptofan kan orsaka beteende- och neurologiska symtom.

Tranlylcypromin påverkar effekten av andra läkemedel

Den antihypertensiva effekten av blodtryckssänkande läkemedel (t.ex. guanetidin, metyldopa) kan förstärkas av Abbonate. I vissa fall, kan blodtrycksökningen uppträda tillsammans med oro.

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

Biverkningar av bupropion, såsom epileptiska anfall och oro kan öka vid samtidig behandling med Abbonate. Denna kombination ska därför undvikas.

Den sedativa effekten av centralverkande läkemedel (neuroleptika, antidepressiva, benzodiazepiner) kan förstärkas vid samtidig användning av Abbonate.

Interaktioner under operation och behandling hos tandläkare

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

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

Anestetika som inhaleras, eter undantaget, utgör inte någon extra risk utöver den risk som inhalationsanestetikan som sådan utgör.

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

Interaktioner med mat (se avsnitt 4.4)

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

Allvarlig blodtrycksstegring som kan bli livsfarlig 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.

All mat ska därför användas så färsk som möjligt. Följande grupper har ett högt tyramininnehåll och ska därför undvikas: all blåmögelost, mogen ost och lagrad ost, alkoholhaltiga drycker (särskilt rött vin); öl (även alkoholfri); icke-färska proteinrika livsmedel, proteinrika livsmedel som genomgått hydrolys, jäsning/fermentering, saltning och 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 Abbonate.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

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

Graviditet

Det finns otillräckliga data från användning av Abbonate hos gravida kvinnor. Det saknas adekvata djurstudier för reproduktionstoxicitet för Abbonate (se avsnitt 5.3). Negativa effekter av tranylcypromin under graviditet kan orsakas av blodtryckspåverkan med minskat blodflöde i uterus och placenta. Abbonate rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Abbonate utsöndras i bröstmjolk. Amning under behandling med Abbonate medför risker för det ammande barnet. Abbonate ska inte användas under amning. Om användning av Abbonate är nödvändigt ska amning avslutas.

Fertilitet

Det finns inga data för effekter av tranylcypromin på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Abbonate har en liten eller måttlig inverkan på förmågan att köra bil och använda maskiner.

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

4.8 Biverkningar

Behandlingen med Abbonate ska avbrytas omedelbart vid händelse av maniskt tillstånd (se avsnitt 4.4).

Följande biverkningar kan förväntas mycket ofta, speciellt i början av behandlingen: sömnstörningar, hypotension, ortostatiska reaktioner (ortostatisk hypotension).

Tabulär listning av biverkningar

Organklass	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (≤1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet				Anemi, leukopeni, neutropeni, agranulocytos, trombocytopeni		
Psykiska störningar		Oro, upphetsning, rastlöshet		Psykologiskt beroende	Hallucinationer, förvirring	Självmodstankar, självmordsbeteende ¹
Centrala och perifera nervsystemet	Sömnlöshet, sömnstörningar	Yrsel, muntorrhet, trötthet		Epileptiska anfall	Polyneuropati	Dåsighet, tremor
Ögon					Akkommodationsstörning	
Öron och balansorganen						Tinnitus
Hjärtat		Palpitationer				
Blodkärl	Hypotension, ortostatisk reaktion (ortostatisk hypotension)		Hyper-tension ² , intrakraniell blödning ³	Ödem		

Organklass	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (≤1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Magtarmkanalen				Förstoppning, diarré		Illamående, med eller utan kräkningar, ospecifika symptom i magtarmkanalen
Lever och gallvägar					Leverpåverkan, ökad leverenzymaktivitet	
Hud och subkutan vävnad				Svettningar	Håravfall, allergiska hudutslag	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Muskelkramper, muskelsmärta	Ledvärk	
Njur- och urinvägar					Minskad urinproduktion vilket motsvarar syndrom vid otillräcklig ADH utsöndring	Dysuri
Reproduktion sorgan och bröstkörtel				Anorgasmi, erektil dysfunktion, onormal ejakulation		
Allmänna symptom och/eller symptom vid administrering		Viktuppgång, viktnedgång, svaghet			Hypertermi	Bröstsmärta, köldkänsla, utmattning

¹ Fall med självmordstankar under behandling eller efter avslutad behandling, med läkemedel med samma aktiva ingrediens som Abbonate 20 mg filmdragerade tabletter (se avsnitt 4.4).

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

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

Plötslig utsättning vid förlängd behandling med Abbonate ska undvikas eftersom detta kan leda till abstinenssymtom som oro, rastlöshet, sömnsvårigheter, trötthet eller delirium (se avsnitt 4.2). Behandlingen ska därför fasas ut stegvis 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
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Tranlycypromin karakteriseras av en signifikant akut toxicitet med risk för allvarlig svårbehandlad förgiftning. Vid misstänkt överdos ska kontakt tas med Giftinformationscentralen 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 överdos

Livshotande symtom av en tranlycypromin överdos påverkar centrala nervsystemet (förvirring, överstimulering av epileptiska anfall, medvetslöshet på gränsen till koma, feber, hypertermi), andningsfunktion (upp till andningsdepression), och det kardiovaskulära systemet (allvarliga blodtrycksändringar, abnorm ledning) och muskler (allvarliga muskelkramper).

Behandling av överdos

Möjlighet till assisterad andning ska finnas tillgänglig utöver noggrann övervakning av puls, blodtryck, andning.

På grund av den snabba absorptionen av tranlycypromin så 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 indikerat endast de första timmarna efter överdos och också då är användbarheten osäker. Även om försurning av urinen (t.ex. genom administrering av ammoniumklorid) leder till en ökad utsöndring av tranlycypromin, så är effekten av detta begränsad på grund av att tranlycypromins irreversibla hämning av monoaminoxidas inte är eliminerad. Effekterna av överdosering ska behandlas symptomatiskt tills novosyntesen 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 mgHg) är antihypertensiva läkemedel såsom nifedipin indikerat. Vid allvarlig hypertension, kan intravenöst fentolamin eller nitroprussid administreras.

Allvarlig hypotension ska företrädesvis behandlas med vaskulär fyllning. Om svaret på vaskulär fyllning är otillräckligt, kan norepinefrin (kontinuerlig infusion) administreras.

I fall med allvarlig upphetsning och/eller uttalad stelhet i skelettmuskulaturen rekommenderas behandling med bensodiazepiner. Vid allvarliga muskelkramper kan muskelavslappning med icke-

polariserande muskelavslappande läkemedel (pancuronium, vecuronium) och ventilation vara nödvändig. Vid ventrikulär takyarytmi kan behandling med lidokain, prokainamid eller fenytoin övervägas. Diazepam rekommenderas vid kramper.

Behandling vid serotonergt syndrom

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

Klorpromazin kan också användas vid serotonergt syndrom med 5-HT blockering och upprörda tillstånd, men risken för sänkt anfallströskel, hämning av svettning, hypotension och dystoni ska övervägas.

Vid hyperpyrexi är behandling nödvändig enligt avsnittet Symptomkontroll vid förgiftning. Behandling av allvarligt serotonergt syndrom genom interaktion med serotonerga läkemedel motsvarar den behandling som föreslås vid serotonergt syndrom orsakat av överdosering av tranylcypromin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Tranylcypromin tillhör gruppen icke-selektiva och irreversibla icke-hydrazin monoaminoxidas (MAO) hämmare. Substansen har en snabbverkande (inom 2–8 dagar) starkt stimulerande och psykomotorisk aktiverande effekt, medan humör- och antidepressiv effekt utvecklas långsammare (ungefär 3-5 veckor).

Mekanismen för den antidepressiva effekten är inte fullständigt klarlagd. Inom två timmar efter administrering av icke-selektiva MAO-A- och MAO-B-hämmare, hindras den intracellulära och intraneurala inaktiveringen 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 senaste 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 av (-)- och (+)-isomerer; (+)-isomeren har en större hämmande effekt på monoaminoxidas, (-)-isomeren 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 oral administrering. En genomsnittlig maximal plasmanivå på 112 ng/ml uppmäts 2 timmar efter en dos av 20 mg tranylcypromin hos patienter som använder tranylcypromin kontinuerligt.

Distribution

Distributionsvolymen är 1,1–5,7 l/kg kroppsvikt. Det är inte känt om tranylcypromin utsöndras i bröstmjölk. Eventuell påverkan på fetal cirkulation är inte känd.

Metabolism

Primära levertransformationsprodukter är p-hydroxi tranylcypromin och N-acetyl tranylcypromin. Endast 4 % av dosen utsöndras som oförändrat tranylcypromin i urinen. Även efter administrering av

höga doser tranylcypromin, så identifierades inte amfetamin som en metabolit i urin eller plasma hos människor.

Elimination

En halveringstid på ungefär 2,5 timmar observerades i en studie där patienter med depression gavs 20 mg tranylcypromin som singeldos. Utsöndring sker huvudsakligen i form av metaboliter (hippursyra och bensoesyra) i gallan och huvudsakligen via njurarna. Utsöndringen av tranylcypromin via njurarna är starkt beroende av pH; lägre pH förstärker utsöndringen.

Stereoselektivitet

Plasmakoncentrationen av (-)-isomeren är alltid högre än för (+)-isomeren. Maximala blodnivåer uppnås normalt 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

Tabletkärna

Cellulosa, mikrokristallin
Kalciumvätefosfat (vattenfritt)
Pregelatiniserad stärkelse
Kolloidal kiseldioxid, vattenfri
Talk

Tablethölje

Polyvinylalkohol, partiellt hydrolyserad
Makrogol
Nykockin (E 124)
Talk
Titandioxid (E 171)
Indigokarmin aluminiumlack (E 132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu-PVC/PVdC blister: 30, 60, 90 och 105 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Abboxia AB
Box 50
431 21 Mölndal

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

43023

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

02.05.2024