

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tracydal 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet bevat 20 mg tranylcypromine in de vorm van tranylcyprominesulfaat.

Eén tablet bevat 1,274 mg Ponceau 4R aluminiumlak (E124).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet van ongeveer 9.0 mm in diameter en ongeveer 3.4 mm in dikte. Rode, ronde, bolle tabletten met een v-vormige breukstreep aan een zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor de behandeling van ernstige depressieve episoden bij patiënten met een ernstige multiresistente depressieve stoornis waarbij een adequate behandeling met 2 standaard antidepressiva (inclusief tricyclische antidepressiva) en augmentatie met bijvoorbeeld lithium onvoldoende werkzaam was.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient uitsluitend plaats te vinden onder voorschrift en medisch toezicht van een psychiater.

De totale dagelijkse dosering kan worden verdeeld over 1 tot 2 toedieningen per dag. De eerste dosis kan in de ochtend worden ingenomen en de laatste dosis van de dag kan tussen 12.00 en 13.00 uur en bij voorkeur niet later dan om 15.00 uur (3 uur 's middags) worden ingenomen om slaapstoornissen te voorkomen.

De aanbevolen startdosering is 10-20 mg tranylcypromine (½-1 filmomhulde tablet Tracydal) eenmaal daags in de ochtend. Bij het overstappen van een ander antidepressivum naar Tracydal, moet in het algemeen een behandelingsvrije periode van minimaal 7 dagen in acht worden genomen en mag in de eerste week na het starten van de behandeling met tranylcypromine slechts 10 mg/dag worden voorgeschreven. Bij het overstappen van fluoxetine naar Tracydal moet een langere behandelingsvrije periode van 4 weken in acht worden genomen. Het wordt aanbevolen de apotheker en de productinformatie van de desbetreffende producten te consulteren over de benodigde behandelingsvrije periode (zie rubriek 4.5).

Zo nodig kan de dosering wekelijks met 10-20 mg/dag tranylcypromine (½-1 filmomhulde tablet Tracydal), afhankelijk van de werkzaamheid en onder regelmatige controle van de liggende en staande bloeddruk worden verhoogd.

De gebruikelijke werkzame dosering is 20 tot 40 mg/dag. Als de therapeutische respons onvoldoende is, kan de dosering wekelijks verder en mede op geleide van het optreden van bijwerkingen worden verhoogd in stappen van 10-20 mg/dag tot 60 mg/dag (3 filmomhulde tabletten Tracydal). De respons wordt in het

algemeen bereikt na een gemiddelde behandelingsduur van 3 tot 6 weken, maar kan langer duren afhankelijk van dosisbehoefte en titratiesnelheid.

Na het bereiken van voldoende respons van de depressieve symptomen, dient de behandeling met Tracydal 4 tot 6 maanden te worden voortgezet om een terugval te voorkomen. Bij recidiverende depressies kan aansluitend worden overgegaan tot een langdurige onderhoudsbehandeling om een recidief te voorkomen. Een onderhoudsdosering van 20 tot 40 mg/dag (1 tot 2 filmomhulde tablet Tracydal) is in veel gevallen voldoende, maar wanneer respons optrad bij een hogere dosering en er een terugval/recidief optreedt na verlaging van de dosering kan ook een onderhoudsdosering van 60 mg/dag nodig zijn.

Plotseling staken van een langdurige behandeling met Tracydal moet worden vermeden omdat dit kan leiden tot ontwenningssymptomen zoals angst, rusteloosheid, slapeloosheid, slaperigheid of delirium. De behandeling dient daarom over een periode van twee weken te worden afgebouwd.

Pediatrische populatie

Tracydal is gecontra-indiceerd voor kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.3).

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Bij oudere patiënten, moet met de laagste dosis (10 mg/dag) worden gestart en mag de dosis wekelijks met niet meer dan 10 mg/dag worden verhoogd onder regelmatige controle van de bloeddruk (zie rubriek 4.4).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Er is onvoldoende ervaring met het gebruik van Tracydal bij de behandeling van patiënten met een verminderde nierfunctie. Daarom moeten patiënten met ernstige nierinsufficiëntie niet worden behandeld met Tracydal. Andere patiënten met een verminderde nierfunctie moeten zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Tracydal is gecontra-indiceerd voor patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.3).

4.3 Contra-indicaties

Tracydal mag niet worden gebruikt in geval van:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Feochromocytoom
- Carcinoïd tumoren
- Een recente voorgeschiedenis van cardiovasculair accident
- Vasculaire misvormingen, zoals aneurysmata
- Ernstige moeilijk te controleren hypertensie en cardiovasculaire aandoeningen
- Leverinsufficiëntie of leverziekte
- Ernstige nierinsufficiëntie of nierziekte
- Porfyrie
- Diabetes insipidus
- Maligne hyperthermie, alsmede een voorgeschiedenis van maligne hyperthermie
- Acut delirium
- Acute vergiftiging met geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken (bijv. sedativa, analgetica en psychofarmaca zoals antipsychotica, antidepressiva, lithium) en alcohol

Tracydal mag niet gelijktijdig aan patiënten worden toegediend met:

- Geneesmiddelen die de serotonineheropname sterk remmen, zoals alle selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's, zoals citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline) en selectieve serotonine-en-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's zoals venlafaxine en duloxetine).
- Tricyclische antidepressiva (zoals clomipramine, imipramine, amitriptyline, desipramine, nortriptyline en protriptyline)
- Andere MAO remmers (zoals fenelzine)

- Serotonine agonisten zoals triptanen voor de behandeling van migraine
- Buspiron
- Sympathomimetica (bijv. in middelen die de bloeddruk verhogen, en in bepaalde neus-, hoest- of griepmiddelen)
- Pethidine, tramadol, dextromethorfan (aanwezig in hoestprikkeldepressende middelen)

Tracydal is gecontra-indiceerd voor kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met bloeddruk problemen

Patiënten met matig verhoogde of lage bloeddruk of patiënten met een verhoogd risico op hypertensieve reacties (bijv. hyperthyreoïdie) mogen Tracydal alleen gebruiken onder regelmatige controle van de bloeddruk. Zie ook rubriek 4.3 (contra-indicaties) bij welke patiënten met cardiovasculaire risico's tranylcypromine niet mag worden voorgeschreven.

Voeding en dranken

Voeding en dranken die rijk zijn aan tyramine mogen niet worden geconsumeerd vanaf de dag dat de behandeling wordt gestart tot 14 dagen na de behandeling met Tracydal (zie rubriek 4.5).

Patiënten met psychiatrische co-morbiditeit

In het geval van een manische stemmingsstoornis, moet de behandeling met Tracydal onmiddellijk worden gestaakt (zie rubriek 4.8). Hetzelfde geldt voor het optreden (of verergeren van bestaande) psychotische symptomen bij patiënten met een depressieve episode met psychotische kenmerken.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een geschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik.

Suicide / suïcidale gedachten of verergering van de aandoening:

Tranylcypromine wordt gekenmerkt door een significante acute toxiciteit bij overdosering. Dit moet ook in overweging worden genomen bij het voorschrijven aan suïcidale patiënten.

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suicide (aan suicide gerelateerde gebeurtenissen). Dit verhoogde risico bestaat, totdat er een aanzienlijke verlichting van de symptomen optreedt. Aangezien er mogelijk geen verbetering optreedt tijdens de eerste paar weken van de behandeling, moeten patiënten zeer goed worden gevolgd tot een dergelijke verbetering optreedt. Uit de algemene klinische ervaring blijkt dat het risico op suicide bij aanvang van de behandeling kan toenemen.

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van suïcidaal gedrag of die uitgesproken zelfmoordgedachten hadden voor de behandeling, is het risico van suïcidale gedachten verhoogd. Zij moeten daarom zorgvuldig worden gecontroleerd tijdens de behandeling. Een meta-analyse van placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde dat antidepressiva een verhoogd risico op suïcidaal gedrag hebben in vergelijking met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

De behandeling moet gepaard gaan met een nauwkeurige controle van patiënten, met name degenen met een hoog risico op suicide, vooral in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke verergering van de aandoening, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen. Als deze symptomen zich voordoen, moet onmiddellijk medische hulp worden gezocht.

Serotoninesyndroom

Zoals met andere serotonerge middelen kan het serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende toestand, optreden tijdens de behandeling met tranylcypromine. Dit is met name het geval bij gelijktijdig gebruik van andere middelen die effect kunnen hebben op het serotonerge neurotransmittersysteem (inclusief triptanen, SSRI's, SNRI's, lithium, sibutramine, Sint Janskruid [*Hypericum perforatum*], fentanyl en zijn analogen, tramadol, dextromethorfan, tapentadol, pethidine, methadon, pentazocine en buprenorfine), van medicinale middelen die het serotoninemetabolisme kunnen beïnvloeden (zoals MAOI's bijvoorbeeld

methyleenblauw), met serotonineprecursors (zoals tryptofaan supplementen) of met antipsychotica of andere dopamine antagonisten (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Symptomen van het serotoninesyndroom kunnen bestaan uit veranderingen van de mentale status (bijv. agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bijv. tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire stoornissen (bijv. hyperreflexie, incoördinatie) en/of gastro-intestinale symptomen (bijv. misselijkheid, braken, diarree).

Het serotoninesyndroom in zijn meest ernstige vorm kan vergeleken worden met maligne neuroleptica syndroom. Dit includeert symptomen zoals hyperthermie, spierrigiditeit, autonome instabiliteit met mogelijke snelle fluctuaties van de vitale functies en veranderingen van de mentale gesteldheid. Indien gelijktijdige behandeling met tranylcypromine en andere middelen die van invloed kunnen zijn op de serotonerge en/of dopaminerge-neurotransmitter-systemen klinisch noodzakelijk is, wordt nauwgezette observatie van de patiënt geadviseerd, in het bijzonder tijdens het instellen van de behandeling en bij verhogingen van de dosis. Het gelijktijdig gebruik van tranylcypromine met serotonine precursors (zoals tryptofaansupplementen) wordt afgeraden (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Patiënten met epilepsie

Tracydal kan de drempel voor epileptische aanvallen verlagen. Daarom moet Tracydal met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen.

Patiënten met diabetes

Bij patiënten met diabetes kan behandeling met Tracydal de bloedsuikerspiegel beïnvloeden. De dosering van insuline en / of orale antidiabetica moet mogelijk worden aangepast (zie rubriek 4.5).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Er is onvoldoende ervaring met het gebruik van Tracydal bij de behandeling van patiënten met een verminderde nierfunctie. Daarom moeten patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (met een GFR < 30 ml/minuut en patiënten die dialyse ondergaan) niet worden behandeld met Tracydal (zie rubriek 4.3). Andere patiënten met een verminderde nierfunctie moeten zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.2).

Ouderen

Ouderen zijn in het algemeen meer gevoelig voor orthostatische hypotensie

Bij de behandeling van oudere patiënten, moet de dosis langzamer worden verhoogd onder regelmatige controle van de bloeddruk. De toegediende dagelijkse doses moeten zo laag mogelijk worden gehouden (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met andere geneesmiddelen

Let op: voor bepaalde geneesmiddelen moet, bij het overschakelen van een ander antidepressivum naar Tracydal of omgekeerd, in het algemeen een behandelingsvrije periode in acht worden genomen. Deze behandelingsvrije periode moet ongeveer vijf keer de duur van de halfwaardetijd van het geneesmiddel en de actieve metabolieten zijn en moet in het algemeen tenminste 7 dagen duren. In de eerste week na het starten van de behandeling met tranylcypromine mag slechts 10 mg/dag worden voorgeschreven. Bij het overschakelen van Tracydal naar een andere behandeling die onverenigbaar is met tranylcypromine, is een behandelingsvrije periode van 14 dagen vereist.

Geneesmiddelen die de werking van tranylcypromine beïnvloeden:

Tracydal mag niet worden ingenomen samen met de volgende geneesmiddelen (zie rubriek 4.3):

- Geneesmiddelen die de serotonineheropname sterk remmen, zoals alle selectieve serotonineheropname-remmers (SSRI's, zoals citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline) en selectieve serotonine-en-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's zoals venlafaxine en duloxetine) (kans op het uitlokken van serotoninesyndroom met symptomen zoals hypertensie, prikkelbaarheid, hyperthermie, sommige met fatale afloop).

- Tricyclische antidepressiva (zoals clomipramine, imipramine, amitriptyline, desipramine, nortriptyline en protriptyline) (kans op het serotonine-syndroom).
- Andere MAO-remmers (zoals fenelzine) (een sterke stijging van de bloeddruk is gemeld). Bij het overstappen van een andere MAO-remmer naar Tracydal of omgekeerd, moet in het algemeen een behandelingsvrije periode van minimaal 7 dagen in acht worden genomen en mag in de eerste week na het starten van de behandeling met tranylcypromine slechts 10 mg/dag worden voorgeschreven.
- Serotonine agonisten zoals triptanen voor de behandeling van migraine (kans op het serotonine-syndroom).
- Buspiron (een sterke stijging van de bloeddruk is gemeld).
- Sympathicomimetica, bijvoorbeeld middelen die de bloeddruk verhogen, alsmede in bepaalde neus-, hoest- of griepmiddelen (kans op het optreden van een ernstige hypertensieve crisis).
- Pethidine, tramadol, dextromethorfan (aanwezig in hoestprikkelende middelen) (levensbedreigende bijwerkingen in het centrale zenuwstelsel of levensbedreigende effecten op de luchtwegen en de bloedsomloop zijn mogelijk).

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van buprenorfine, aangezien het risico op serotoninesyndroom wordt verhoogd (zie rubriek 4.4).

De extreem lage concentraties adrenaline of noradrenaline in lokale anesthetica of in oogdruppels vormen geen bijzonder risico voor patiënten die worden behandeld met tranylcypromine vanwege de alternatieve route van het catechol-O-methyltransferase. De combinatie met selectieve beta₂-agonisten voor inhalatiegebruik wordt ook niet geassocieerd met enig bijzonder risico.

Bij behandelingsresistente depressie en bij het nemen van alle noodzakelijke voorzorgsmaatregelen, terwijl de dosis langzaam wordt verhoogd, is in individuele gevallen een extra dosis Tracydal mogelijk naast voorbehandeling met tricyclische antidepressiva, hoewel niet met clomipramine en parenterale toegediende antidepressiva. De meeste klinische ervaring is beschikbaar voor de combinatie van tranylcypromine en amitriptyline.

Er is gerapporteerd dat de combinatie van MAO-remmers en tryptofaan gedrags- en neurologische symptomen kan veroorzaken.

Tranylcypromine beïnvloedt de werking van de andere geneesmiddelen:

Het antihypertensieve effect van bloeddrukverlagende geneesmiddelen (bijv. guanethidine, methyldopa) kan worden versterkt door Tracydal.

De werking van insuline en orale antidiabetica kan worden versterkt (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen van bupropion, zoals epileptische aanvallen en agitatie kunnen worden versterkt door gelijktijdig gebruik van Tracydal.

De sedatieve werking van centraal werkende geneesmiddelen (neuroleptica, antidepressiva, analgetica, benzodiazepines) kan worden versterkt door gelijktijdig gebruik van Tracydal.

Interacties tijdens operaties en tandheelkundige behandelingen

14 dagen voor een geplande chirurgische ingreep, waarbij anesthetica of bepaalde analgetica worden gebruikt, moet stopzetting van Tracydal worden overwogen, omdat interacties van irreversibele MAO-remmers (bijv. tranylcypromine) met anesthetica zijn gemeld, die in sommige gevallen ernstig waren (instabiele circulatie, comateuze toestanden). Pethidine, een sterk analgeticum, dat bijvoorbeeld wordt gebruikt voor de behandeling van postoperatieve pijn, mag niet worden toegediend aan patiënten die Tracydal gebruiken (zie rubriek 4.3).

De mogelijkheid van overprikkeling van het sympathische zenuwstelsel is altijd aanwezig bij patiënten die worden behandeld met Tracydal.

Inhalatieanesthetica, behalve ether, vormen geen extra risico, naast het normale risico van de inhalatieanesthetica zelf.

De extreem lage concentraties adrenaline of noradrenaline in lokale anesthetica (bijv. tandheelkundige ingrepen) of in oogdruppels vormen geen bijzonder risico voor patiënten die worden behandeld met tranylcypromine.

Deze interacties zijn ook van toepassing op kortdurend gebruik van de hierboven genoemde geneesmiddelen.

Interacties met voedsel (zie rubriek 4.4)

Patiënten die behandeld worden met MAO-remmers moeten vanaf het begin van de behandeling tot 14 dagen na de behandeling goed letten op de inname van biogene aminen (tyramine en fenylethylamine). Tijdens de behandeling met MAO-remmers zijn bijwerkingen (vooral in de vorm van veranderingen in bloeddruk) al mogelijk vanaf beduidend lage niveaus tyramine (6 mg) en fenylethylamine (1 mg) per maaltijd. Ernstige bijwerkingen (zoals hypertensieve crisis) zijn te verwachten bij inname van 25 mg tyramine per maaltijd door een patiënt die wordt behandeld met MAO-remmers. Het deel van de tyramine dat wordt opgenomen is relatief hoger bij kleine maaltijden en bij gelijktijdig gebruik van alcohol.

Biogene aminen kunnen zich ophopen in voedsel door microbiële metabolische processen: in een normaal fermentatieproces tijdens het productieproces, maar ook door warme opslag of beschadigd verpakkingsmateriaal. Alle voedingsmiddelen dienen daarom zo vers mogelijk te worden gebruikt.

De volgende productgroepen hebben een hoog tyramine-gehalte en moeten daarom ook vermeden worden: alle belegen en oude kazen; alcoholische dranken (met name rode wijn); sommige niet-alcoholische bieren; niet-vers eiwitrijk voedsel of eiwitrijk voedsel waarbij hydrolyse, fermentatie, pekelen of drogen toegepast is; gerijpt vlees; vis en gevogelte; alle gefermenteerde sojaproducten; zuurkool; tuinbonen; geconcentreerde gist-extracten.

De effecten van alcohol kunnen worden versterkt bij gelijktijdig gebruik van Tracydal.

De dieetadviezen dienen te worden besproken met de patiënt door een gespecialiseerd diëtist die kennis heeft van psychiatrische ziektebeelden en psychofarmaca.

4.6 Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens bekend over het gebruik van Tracydal bij zwangere vrouwen. Er zijn ook onvoldoende dierproeven uitgevoerd naar de reproductieve toxiciteit van tranylcypromine (zie rubriek 5.3). Negatieve gevolgen van tranylcypromine tijdens de zwangerschap zijn mogelijk als gevolg van een verminderde doorbloeding van de uterus en placenta. Het gebruik van Tracydal is niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tranylcypromine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Tranylcypromine wordt bij dieren in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Tracydal mag niet worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding. Als het gebruik van tranylcypromine strikt noodzakelijk is, moet de borstvoeding worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van tranylcypromine op de vruchtbaarheid.

Als patiënten in de vruchtbare leeftijd Tracydal krijgen voorgeschreven, moeten ze worden geadviseerd om direct contact op te nemen met hun arts als ze zwanger willen worden of als ze vermoeden zwanger te zijn om op tijd te worden overgeschakeld op een ander geneesmiddel.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tracydal heeft een geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines. Dit geldt in sterkere mate bij gebruik van alcohol of in combinatie met andere middelen die een dempend effect hebben

op het centrale zenuwstelsel. Daarom mogen patiënten bij het begin van de behandeling geen auto of andere voertuigen besturen, elektrische gereedschappen of machines gebruiken, of andere potentieel gevaarlijke activiteiten uitvoeren. Op basis van de reactie van individuele patiënten op tranylcypromine tijdens het verloop van de behandeling dient het vermogen om te rijden en machines te gebruiken opnieuw te worden beoordeeld.

4.8 Bijwerkingen

Bij de beoordeling van bijwerkingen zijn frequenties gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

In het geval van een manische stemmingsstoornis moet de behandeling met Tracydal onmiddellijk worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

De volgende bijwerkingen kunnen vaak worden verwacht, vooral aan het begin van de behandeling: slaapstoornissen, hypotensie, orthostatische reacties (orthostatische hypotensie).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden Anemie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose, trombocytopenie

Psychische stoornissen

Vaak Angst, agitatie, rusteloosheid
Zelden Psychische afhankelijkheid
Zelden / zeer zelden Hallucinaties, verwarring
Niet bekend Suïcidale gedachten, suïcidaal gedrag *

* Gevallen van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag tijdens de behandeling met geneesmiddelen die dezelfde werkzame stof bevatten als Tracydal, of vlak na het staken van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak Slapeloosheid, slaapstoornissen
Vaak Duizeligheid, droge mond, vermoeidheid
Zelden Epileptische aanvallen
Zelden / zeer zelden Polyneuropathie
Er zijn berichten dat tranylcypromine tremoren, slaperigheid en duizeligheid heeft veroorzaakt.

Oogaandoeningen

Zelden / zeer zelden Accommodatiestoornissen

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Er zijn berichten dat tranylcypromine tinnitus heeft veroorzaakt.

Hartaandoeningen

Vaak Hartkloppingen

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak Hypotensie, orthostatische reactie (orthostatische hypotensie)
Vaak / soms Hypertensie tot hypertensieve crisis met tachycardie, blozen, hoofdpijn (vooral occipitale hoofdpijn), stijve nek, misselijkheid, braken en fotofobie
Intracraniele bloedingen, vooral tijdens het niet naleven van de dieetvoorschriften (zie rubriek 4.4) of interacties met andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).
Zelden Oedeem

Maagdarmstelselaandoeningen

Zelden Constipatie, diarree

Er zijn berichten dat tranylcypromine misselijkheid heeft veroorzaakt, met of zonder braken, alsmede specifieke gastro-intestinale symptomen.

Lever- en galaandoeningen

Zelden / zeer zelden Leverfunctiestoornissen, verhoogde activiteit van leverenzymen

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden Zweten

Zelden / zeer zelden Allergische huiduitslag

Zeer zelden Haaruitval

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden Spierspasmen, spierpijn

Zelden / zeer zelden Gewrichtspijn

Er zijn berichten dat tranylcypromine spierkrampen heeft veroorzaakt.

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer zelden Verminderde urineproductie, wat overeenkomt met het syndroom van onjuiste afscheiding van ADH

Er zijn berichten dat tranylcypromine dysurie heeft veroorzaakt.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zelden Anorgasmie, erectiele impotentie, abnormale ejaculatie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak Gewichtstoename, gewichtsverlies, zwakte

Zelden / zeer zelden Hyperthermie

Er zijn berichten dat tranylcypromine pijn op de borst, gevoelens van koude en uitputting heeft veroorzaakt.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Melding van vermoedelijke bijwerkingen na goedkeuring van het geneesmiddel is belangrijk. Het biedt de mogelijkheid van voortdurend toezicht op de baten/risicoverhouding van het geneesmiddel. Medewerkers in de gezondheidszorg wordt verzocht eventuele vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Tranylcypromine wordt gekenmerkt door een significante acute toxiciteit.

a) Symptomen van overdosering

Levensbedreigende symptomen van overdosering met tranylcypromine beïnvloeden het centrale zenuwstelsel (verwardheid, overprikkeling tot epileptische aanvallen, vertroebeling van het bewustzijn tot coma, met koorts, hyperthermie), de respiratoire functie (tot ademhalingsstilstand) en het cardiovasculaire systeem (ernstige bloeddrukschommelingen, geleidingsstoornissen) en de spieren (ernstige spierkrampen). De symptomen kunnen pas na 6-12 uur (en in zeldzame gevallen tot 24-32 uur) na inname van de overdosis optreden.

b) Behandeling van overdosering

Behandeling van een intoxicatie met tranylcypromine moet plaatsvinden op de intensive care of in een gelijkwaardige klinische setting waar beademingsapparatuur snel beschikbaar is, en voortdurende bewaking van pols, bloeddruk, ademhaling en temperatuur-realiseerbaar is.

Vanwege de snelle opname van tranylcypromine zijn maatregelen ter voorkoming van absorptie (maagspoeling, toediening van geactiveerde kool) alleen zinvol als kort na een enkelvoudige inname van een

overdosis de behandeling kan worden ingesteld. Hemodialyse en hemoperfusie zijn alleen binnen de eerste uren na inname van de overdosering geïndiceerd en hebben zelfs dan een onzeker nut. Het aanzuren van de urine (bijvoorbeeld door toediening van ammoniumchloride) leidt weliswaar tot een verhoogde uitscheiding van tranylcypromine, maar deze maatregel is slechts beperkt effectief omdat de irreversibele remming van het monoamine-oxidase door tranylcypromine niet wordt opgeheven. De effecten van overdosering moeten symptomatisch worden behandeld totdat de novo synthese van monoamine-oxidase is hersteld.

c) Symptoombestrijding van de intoxicatie

Een zorgvuldige controle van de bloeddruk na overdosering is absoluut noodzakelijk. De patiënt moet gedurende ten minste een week na de inname van de overdosis zorgvuldig worden gecontroleerd, omdat de symptomen van een overdosis kunnen worden vertraagd of langer kunnen duren.

Bij hypertensieve crises (bijv. acuut verhoogde bloeddruk boven 180/100 mm Hg) zijn antihypertensiva zoals nifedipine geïndiceerd. Voor ernstige hypertensie, kan intraveneus fentolamine of nitroprusside worden toegediend.

Een ernstige hypotensie moet bij voorkeur worden behandeld met vaatvulling. Indien de respons op vaatvulling onvoldoende is kan noradrenaline (continue infusie) worden toegediend. Een zorgvuldige controle van de bloeddruk is vereist.

Bij ernstige agitatie en/of uitgesproken stijfheid van de skeletspieren wordt een behandeling met benzodiazepines aanbevolen. Bij ernstige spierkrampen, kan spierverslapping met niet-depolariserende spierverslappers (pancuronium, vecuronium) en beademing noodzakelijk zijn. Bij ventriculaire tachyarritmie, kan lidocaïne, procainamide of fenytoïne worden overwogen. Bij convulsies wordt diazepam geadviseerd.

Bij hyperpyrexie is behandeling noodzakelijk wanneer de temperatuur 40°C bereikt. In dat geval, worden de standaard intensive care maatregelen genomen (krachtige koeling, bijv. ijskompresen op het lichaam, behandeling van acidose, en eventueel intraveneus dantroleen). In het zeldzame geval van extrapiramidale motorische stoornissen, is behandeling met anticholinergica (bijv. benztropine) van toepassing.

d) Behandeling van serotonine syndroom

Indien mogelijk, maar alleen wanneer beschikbaar als orale toedieningsvorm, kan cyproheptadine worden geprobeerd bij het serotoninesyndroom met 5-HT blokkade.

Chloorpromazine kan worden geprobeerd bij serotoninesyndroom ook voor 5-HT blokkade en geagiteerde toestanden, maar er moet rekening worden gehouden met het risico van een mogelijke verlaging van de drempel voor epileptische aanvallen, remming van zweten, hypotensie en dystonie.

Bij hyperpyrexie is behandeling zoals beschreven onder c) *Symptoombestrijding van de intoxicatie* noodzakelijk.

De behandeling van ernstig serotoninesyndroom door interacties met serotonerge geneesmiddelen komt overeen met de behandeling zoals voorgesteld bij serotonerg syndroom ten gevolge van tranylcypromine overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antidepressivum, niet-selectieve monoamine-oxidaseremmer
ATC-code: N06AF04

Tranylcypromine behoort tot de groep van niet-selectieve en irreversibele niet-hydrazine monoamine-oxidase (MAO) remmers. Het heeft een snelle (binnen 2-8 dagen) stimulerende en psychomotorisch activerende werking, terwijl de gewenste stemmings- en antidepressieve effecten zich pas langzaam ontwikkelen (ongeveer 3-5 weken).

Werkingsmechanisme

Het mechanisme van de antidepressieve werking wordt niet volledig begrepen. Binnen twee uur na toediening van niet-selectieve remmers van MAO-A en-B, wordt de intracellulaire en intraneurale inactivering van biogene aminen zoals serotonine, noradrenaline en dopamine voorkomen. Dit resulteert in een grotere beschikbaarheid van neurotransmitters in het centraal zenuwstelsel. Hoewel tranylcypromine en zijn metabolieten volledig worden uitgescheiden binnen 24 uur na de laatste dosis, duurt het 3 tot 5 dagen om de volledige activiteit van het enzym monoamine-oxidase te herstellen door de irreversibele MAO-remming.

Op de lange termijn vermindert tranylcypromine de dichtheid van β -adrenoceptoren en serotonerge 5-HT₂ receptoren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Tranylcypromine wordt snel geabsorbeerd na orale toediening. Maximale plasmaspiegels worden verwacht 0,5-3,5 uur na het gebruik van orale toedieningsvormen. Bij patiënten die chronisch tranylcypromine gebruiken, wordt een gemiddelde maximale plasmaspiegel van 112 ng/ml gemeten 2 uur na een enkelvoudige dosis van 20 mg tranylcypromine.

Distributie

Het verdelingsvolume is 1,1-5,7 l/kg lichaamsgewicht. Het is niet bekend of tranylcypromine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bewijs voor de invloed van de foetale circulatie is niet bekend.

Biotransformatie

Primaire lever biotransformatieproducten zijn p-hydroxytranylcypromine en N-acetyltranylcypromine. Slechts ongeveer 4% van de dosis wordt uitgescheiden in de urine als onveranderd tranylcypromine. Zelfs na toediening van hoge doses tranylcypromine, werd amfetamine niet geïdentificeerd als een metaboliet in de urine of plasma bij de mens.

Eliminatie

In een studie bij patiënten met een depressie werd een halfwaardetijd van ongeveer 2,5 uur gevonden na een enkelvoudige dosis van 20 mg tranylcypromine. Uitscheiding is voornamelijk in de vorm van metabolieten (hippuurzuur en benzoëzuur) in de gal en hoofdzakelijk via de nieren. De renale uitscheiding van tranylcypromine is sterk afhankelijk van de pH; lage pH-waarden bevorderen de uitscheiding.

Stereoselectiviteit

De plasmaconcentratie van het (-) isomeer is altijd hoger dan die van het (+)-isomeer. Maximale bloedspiegels worden gewoonlijk 0,5-3,5 uur na toediening bereikt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Beperkte gegevens uit *in vitro* studies duiden niet op mutagene eigenschappen van tranylcypromine. Diergegevens met betrekking tot reproductietoxiciteit zijn niet toereikend om conclusies op te baseren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose (E460)

Watervrij calciumwaterstoffsfaaf (E341)

Zetmeel, gepregelatineerd

Silicium dioxide (E551)

Talk (E553B)

Filmcoating

Polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd (E1203)

Macrogol

Ponceau 4R aluminiumlak (E124)

Talk (E553B)

Titaandioxide (E171)

Indigokarmijn aluminiumlak (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Iedere Alu-PVC/PVdC blisterverpakking bevat 15 tabletten, met 6 blisterverpakkingen in een doosje. Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal moet worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Daleco Pharma B.V.

Polderdijk 3

4157 JE Enspijk

The Netherlands

+31(0)26 3724768

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 115752

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 december 2015.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.5: 27 januari 2021.