

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tranlycypromine Glenmark 10 mg filmomhulde tabletten

Tranlycypromine Glenmark 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat tranlycyprominesulfaat overeenkomend met 10 mg tranlycypromine.

Elke tablet bevat tranlycyprominesulfaat overeenkomend met 20 mg tranlycypromine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet van 10 mg bevat 82,00 mg lactosemonohydraat.

Elke filmomhulde tablet van 20 mg bevat 164,00 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Tabletten van 10 mg: roze tot lichtroze, ronde (doorsnede 7 mm) biconvex omhulde tabletten met aan één kant 'Y3' gegraveerd en aan de andere kant een breuklijn.

De breuklijn dient alleen om de tablet te kunnen breken om het doorslikken te vergemakkelijken en niet om de tablet te verdelen in twee gelijke doses.

Tabletten van 20 mg: roze tot lichtroze, ronde (doorsnede 9 mm) biconvex omhulde tabletten met aan één kant 'Y73' gegraveerd en aan de andere kant een breuklijn.

De tablet kan worden verdeeld in twee gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tranlycypromine Glenmark is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige depressieve episodes bij volwassen patiënten met een depressieve stoornis bij wie adequate behandeling met 2 standaard antidepressiva (waaronder tricyclische antidepressiva) en augmentatie met bijvoorbeeld lithium onvoldoende effect had.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling mag uitsluitend plaatsvinden op recept en onder medisch toezicht van een psychiater.

Dosering

Behandeling moet worden begonnen met 10 mg tranylcypromine (1 x Tranylcypromine Glenmark 10 mg filmomhulde tablet) eenmaal daags in de ochtend.

De normale aanbevolen dosis is 20 tot 40 mg per dag (2-4 x Tranylcypromine Glenmark 10 mg filmomhulde tablet of 1-2 x Tranylcypromine Glenmark 20 mg filmomhulde tablet). Het doseringsschema kan worden aangepast op basis van de respons van de patiënt en de ernst van de ziekte. Het daadwerkelijke therapeutische effect van het antidepressivum wordt meestal opgemerkt binnen 1 tot 3 weken.

Als de therapeutische respons onvoldoende is, kan de dagelijkse dosering verder worden verhoogd in stappen van 10 mg per 1-3 weken, tot een maximale dagelijkse dosering van 60 mg. De totale dagelijkse dosering kan worden verdeeld over 1 tot 3 doses en de laatste dosis van de dag mag niet na 15.00 uur worden ingenomen, om slaapproblemen te voorkomen.

In veel gevallen voldoet een onderhoudsdosering van 10 mg tot 20 mg tranylcypromine per dag. In het algemeen bedraagt de gemiddelde duur van de behandelperiode tot aan vermindering van de symptomen 4 tot 6 weken. Na vermindering van de depressiesymptomen kan de behandeling met Tranylcypromine Glenmark 4 tot 6 maanden lang worden voortgezet met een lagere dosis.

Behandeling met Tranylcypromine Glenmark mag niet plotseling worden gestaakt, aangezien er anders ontwenningssverschijnselen kunnen optreden, zoals angst, rusteloosheid, slaapproblemen, sufheid of delirium. In voorkomende gevallen moet de behandeling worden afgebouwd met een langzame dosisverlaging.

Bij het overstappen van een andere behandeling naar Tranylcypromine Glenmark moet de patiënt minimaal 7 dagen worden geobserveerd zonder gebruik van antidepressiva (zie rubrieken 4.4 en 4.5). De behandeling met tranylcypromine moet worden begonnen met een dosering van 10 mg per dag tijdens de eerste week.

Pediatrische patiënten

Tranylcypromine Glenmark is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar (zie rubriek 4.3)

Oudere patiënten

Bij oudere patiënten moet een geleidelijker dosisverhoging worden toegepast, met regelmatige controle van de bloeddruk (zie rubriek 4.4)

Patiënten met nierinsufficiëntie

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over gebruik van Tranylcypromine Glenmark door patiënten met nierinsufficiëntie. Daarom mogen patiënten met een ernstige nierziekte niet worden behandeld met Tranylcypromine Glenmark. Andere patiënten met nierinsufficiëntie moeten nauwlettend worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Tranylcypromine Glenmark is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Oraal gebruik

Filmomhulde tabletten van Tranylcypromine Glenmark moeten in hun geheel worden ingenomen met een glas water.

4.3 Contra-indicaties

Tranylcypromine Glenmark is gecontra-indiceerd in de volgende gevallen:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- vastgesteld of vermoed feochromocytoom;
- carcinoïdtumoren;
- vastgestelde of vermoede cerebrovasculaire aandoeningen;
- vasculaire misvormingen (aneurysmata);
- hypertensie of ernstige hart- en vaatziekten;
- leverinsufficiëntie en andere leveraandoeningen;
- ernstige nierinsufficiëntie;
- porfyrie;
- diabetes insipidus;
- (voorgeschiedenis van) maligne hyperthermie;
- acuut delirium;
- gebruik van andere MAO-remmers (zie rubriek 4.5).

Tranylcypromine Glenmark mag niet gelijktijdig worden gebruikt met:

- selectieve serotonine-heropnameremmers (alle SSRI's, waaronder citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline) en selectieve serotonine-norepinefrine-heropnameremmers (SNRI's, zoals venlafaxine en duloxetine);
- tricyclische antidepressiva (bijv. clomipramine, imipramine, amitriptyline, despiramine, nortriptyline en protriptyline);
- andere MAO-remmers (bijv. fenelzine);
- serotonine-agonisten, zoals triptanen voor de behandeling van migraine;
- buspiron;
- sympathicomimetische aminen (bijv. in bloeddrukverhogende geneesmiddelen en in bepaalde neus-, hoest- of verkoudheidsmiddelen);
- pethidine, tramadol, dextromethorfan (aanwezig in hoestprikkeldepressende middelen);

Tranylcypromine Glenmark is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Controleer regelmatig de bloeddruk indien tranylcypromine wordt gebruikt bij oudere patiënten en patiënten met een verhoogde of verlaagde bloeddruk of patiënten met hyperthyreoïdie. Behandeling met tranylcypromine kan gevolgen hebben voor de bloedsuikerspiegel; daarom kan het nodig zijn om de dosis insuline aan te passen (zie rubriek 4.5).

Patiënten die andere antidepressiva of tyraminerijke voedingsmiddelen gebruiken, hebben een verhoogd risico op een hypertensieve crisis (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Bij patiënten met epilepsie kan tranylcypromine de drempel voor toevallen verlagen, waardoor het risico op toevallen groter wordt.

Tranylcypromine wordt gekenmerkt door significante acute toxiciteit. Hiermee moet ook rekening worden gehouden bij het voorschrijven van dit geneesmiddel aan patiënten met een suïciderisico.

Gebruik van tranylcypromine kan bepaalde bijkomende symptomen bij een depressie, zoals angst en agitatie, verergeren. Gebruik van dit geneesmiddel moet onmiddellijk worden gestaakt als er manische episoden optreden (zie rubriek 4.8).

Er moet voorzichtig worden omgegaan met het voorschrijven van tranylcypromine aan patiënten met een voorgeschiedenis van afhankelijkheid van drugs of alcohol.

Het serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, kan optreden bij behandeling met tranylcypromine, met name bij gelijktijdig gebruik van andere middelen die van invloed kunnen zijn op het serotonergisch neurotransmittersysteem (waaronder triptanen, SSRI's, SNRI's, amfetaminen, lithium, sibutamine, Sint-Janskruid [*Hypericum perforatum*], fentanyl en fentanyl-analogen, tramadol, dextromethorfan, tapentadol, pethidine, methadon en pentazocine), van geneesmiddelen die het metabolisme van serotonine verstoren (bijv. MAO-remmers zoals methyleenblauw), van precursors van serotonine (bijv. tryptofaansupplementen) of van antipsychotica of andere dopamine-antagonisten (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Symptomen van het serotoninesyndroom zijn onder meer veranderingen in de mentale toestand (bijv. agitatie, hallucinaties, coma), instabiliteit van het autonome zenuwstelsel (bijv. tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire afwijkingen (bijv. hyperreflexie, coördinatiestoornis) en/of symptomen van het maagdarmsstelsel (bijv. misselijkheid, braken, diarree). In zijn meest ernstige vorm kan het serotoninesyndroom lijken op het maligne neurolepticasyndroom, waarbij hyperthermie, spierstijfheid, instabiliteit van het autonome zenuwstelsel met mogelijke snel schommelende vitale waarden en veranderingen in de mentale toestand optreden.

Als gelijktijdige behandeling met venlafaxine en andere middelen die van invloed kunnen zijn op het serotonergische en/of dopaminergische neurotransmittersysteem klinisch gerechtvaardigd is, wordt zorgvuldige observatie van de patiënt geadviseerd, met name tijdens het begin van de behandeling en bij dosisverhogingen. Gelijktijdig gebruik van tranylcypromine en precursors van serotonine (bijv. tryptofaansupplementen) wordt niet geadviseerd.

Zelfdoding / suïcidale gedachten of klinische verergering

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfbeschadiging en zelfdoding (suïcidegerelateerde voorvallen). Dit risico blijft bestaan tot er significante remissie optreedt. Aangezien het mogelijk is dat er tijdens de eerste paar weken van de behandeling of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten nauwlettend worden gecontroleerd tot dergelijke verbetering optreedt. Uit algemene klinische ervaringen is gebleken dat het risico op zelfdoding tijdens vroege stadia van herstel kan toenemen.

Het is bekend dat patiënten die een voorgeschiedenis van suïcidegerelateerde voorvallen hebben of die vóór het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale gedachten vertonen een groter risico hebben op suïcidale gedachten en pogingen tot zelfdoding; zij moeten daarom tijdens de behandeling zorgvuldig worden gecontroleerd. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken met antidepressiva bij volwassen patiënten met psychische stoornissen heeft aangetoond dat er bij patiënten jonger dan 25 jaar een verhoogd risico op suïcidaal gedrag is bij gebruik van antidepressiva in vergelijking met placebo.

Behandeling met dit geneesmiddel moet worden gecombineerd met grondig toezicht op de patiënt, met name bij hoogrisicopatiënten; dit geldt vooral in vroege stadia van behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en hun zorgverleners) moeten worden gewezen op de noodzaak

van controle op klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen, en hun moet worden verteld dat zij onmiddellijk medische hulp moeten inroepen als dergelijke symptomen zich voordoen.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Er is onvoldoende ervaring opgedaan met gebruik van tranylcypromine door patiënten met nierinsufficiëntie. Daarom mogen patiënten met ernstige nierinsufficiëntie niet worden behandeld met tranylcypromine (zie rubriek 4.3). Andere patiënten met nierinsufficiëntie moeten nauwlettend worden gecontroleerd (zie rubriek 4.2).

Oudere patiënten

Bij de behandeling van oudere patiënten moet de dagelijkse dosering geleidelijker worden verhoogd, en moet de bloeddruk daarbij regelmatig worden gecontroleerd. De toegediende dagelijkse doseringen moeten zo laag mogelijk worden gehouden (zie rubriek 4.2).

Tranylcypromine Glenmark bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen in verband met galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

4.5.1. Interactie met andere geneesmiddelen

Er moet een behandelingsvrij interval worden toegepast wanneer een patiënt overstapt van bepaalde geneesmiddelen op tranylcypromine en vice versa.

Bij een overstap naar tranylcypromine van een geneesmiddel dat niet gelijktijdig mag worden gebruikt, wordt een washout-periode van bijna 5 maal de halfwaardetijd van dit andere product en de actieve metaboliet daarvan aanbevolen voordat de behandeling met Tranylcypromine Glenmark wordt gestart.

Na het stoppen van de behandeling met Tranylcypromine Glenmark wordt een behandelingsvrij interval van 14 dagen aanbevolen vóór aanvang van de behandeling met een geneesmiddel dat niet gelijktijdig mag worden gebruikt.

Geneesmiddelen die het gebruik van Tranylcypromine beïnvloeden:

Tranylcypromine Glenmark mag niet worden gebruikt in combinatie met de volgende geneesmiddelen (zie ook rubriek 4.3):

- geneesmiddelen met duidelijke serotonine-heropnameremming, zoals alle SSRI's, clomipramine, venlafaxine, duloxetine, milnacipram, sibutramine en vortioxetine (risico op veroorzaking van serotoninesyndroom [zie rubriek 4.4] met symptomen zoals hypertensie, prikkelbaarheid en hyperthermie, soms met een dodelijke afloop);
- gedrags- en neurologische symptomen zijn gemeld bij gelijktijdig gebruik van MAO-remmers en tryptofaan.
- serotonine-agonisten zoals triptanen die worden gebruikt voor de behandeling van migraine (risico op serotoninesyndroom; zie eerste punt van deze opsomming);
- buspiron kan zorgen voor een sterke verhoging van de bloeddruk;
- imipramine (waarbij ernstige bijwerkingen zoals prikkelbaarheid, coma, hyperthermie, toevallen en grote bloeddrukschommelingen – met name stijgingen – kunnen optreden);

- indirect werkende sympathicomimetica (die bijvoorbeeld voorkomen in bloeddrukverhogende middelen en bepaalde neus-, hoest- of verkoudheidsmiddelen) (risico op ernstige hypertensieve crises);
- pethidine, tramadol, dextromethorfan (dextromethorfan in antitussiva) (mogelijke levensbedreigende bijwerkingen die het centrale zenuwstelsel aantasten of levensbedreigende effecten op de werking van de ademhaling of de bloedsomloop);
- risico op een ongecontroleerde verhoging van de bloeddruk.

Combinaties met direct werkende sympathicomimetica (bijv. in hartstimulerende middelen om de bloeddruk te verhogen, om verlichting te bieden bij bronchospasmen, of in neusdruppels) moeten worden vermeden. De normaal gesproken lage concentraties epinefrine of norepinefrine in lokale anesthetica of oogdruppels leiden niet tot een bijzonder risico voor patiënten die met tranylcypromine worden behandeld, aangezien een alternatieve afbraakroute via catechol-O-methyltransferase mogelijk is. Een combinatie met selectieve β_2 -sympathicomimetica voor inhalatiegebruik wordt evenmin in verband gebracht met een bijzonder risico.

Voor behandelingsresistente depressie en als alle noodzakelijke voorzorgsmaatregelen worden genomen, is in individuele gevallen aanvullende toediening van tranylcypromine naast bestaande behandeling met tricyclische antidepressiva mogelijk (let op: maar niet met clomipramine en parenteraal toegediende antidepressiva); hierbij moet langzame dosisverhoging worden toegepast. Het merendeel van de klinische ervaringen is opgedaan met de combinatie tranylcypromine/amitriptyline.

Mogelijkheid van tranylcypromine om andere geneesmiddelen te beïnvloeden:

De antihypertensieve effecten van middelen die worden gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk (bijv. guanethidine, methyldopa) kunnen worden versterkt door tranylcypromine; in individuele gevallen kan een stijging van de bloeddruk (met agitatie) worden veroorzaakt.

Het effect van insuline en orale antidiabetica kan worden versterkt (zie ook rubriek 4.4).

Bijwerkingen van bupropion (of amfebutamon – een middel dat wordt gebruikt om te stoppen met roken), zoals toevallen en agitatie, kunnen erger worden door gelijktijdig gebruik van tranylcypromine. Deze combinatie mag daarom niet worden toegepast.

Het effect van middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken (neuroleptica, antidepressiva, pijnstillers, benzodiazepines) kan worden versterkt door gelijktijdig gebruik van tranylcypromine.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik met buprenorfine, rekening houdend met het risico op het serotoninesyndroom (zie rubriek 4.4).

Tijdens operaties: Patiënten die tranylcypromine gebruiken, mogen geen operaties ondergaan waarbij algehele narcose noodzakelijk is. Zij mogen ook geen cocaïne krijgen, of lokale anesthetica die vaatvernauwende stoffen bevatten. Tranylcypromine kan de hypotensieve effecten van spinale anesthesie versterken. Het gebruik van tranylcypromine moet twee weken vóór een operatie worden gestopt vanwege de mogelijke gevaarlijke interactie met bepaalde anesthetica.

Combinaties van tranylcypromine met inhalatie-anesthetica, met uitzondering van ether, leiden niet tot extra risico. Ether mag niet worden gebruikt. De normaal gesproken lage concentraties adrenaline of noradrenaline in lokale anesthetica (bijv. tijdens tandheelkundige ingrepen) of

oogdruppels leiden niet tot een bijzonder risico voor patiënten die worden behandeld met tranylcypromine.

4.5.2 Voorzorgsmaatregelen met betrekking tot voeding:

Hoge gehalten aan tyramine in bepaalde voedingsmiddelen hebben ernstige hypertensieve reacties veroorzaakt in patiënten die werden behandeld met MAO-remmers.

Tranylcypromine leidt tot remming van een enzymstelsel (MAO-remming) dat nodig is voor de detoxificatie van biogene aminen. Daarom moeten er vanaf 1 dag vóór, tijdens en tot 14 dagen na behandeling met Tranylcypromine Glenmark speciale dieetvoorschriften (een dieet dat laag is in tyramine) worden gevolgd om gezondheidsproblemen in de vorm van misselijkheid, hoofdpijn en hypertensie te voorkomen.

Ongeacht de gebruikte dosis MAO-remmer mogen de onderstaande voedingsmiddelen alleen in kleine hoeveelheden worden gebruikt vanaf 1 dag vóór, tijdens en tot 14 dagen na behandeling met Tranylcypromine Glenmark.

De volgende voedingsgroepen bevatten een hoog gehalte aan tyramine en moeten worden vermeden: alle oude en belegen kazen, alcoholische dranken (met name rode wijn), sommige alcoholvrije bieren, eiwitproducten die niet vers zijn of waarbij de bereiding hydrolyse, fermentatie, inmaken of drogen omvat, gerijpt vlees, vis en gevogelte, alle producten met gefermenteerde soja, zuurkool, geconcentreerde gistextracten en ook producten met tuinbonen die levodopa bevatten, en bananenschillen.

Het effect van alcohol kan sterker worden bij gelijktijdig gebruik van Tranylcypromine Glenmark.

Dieetadviezen moeten met de patiënt worden besproken door een gespecialiseerd diëtist die kennis heeft van psychiatrische aandoeningen en psychofarmaceutica.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van tranylcypromine bij zwangere vrouwen. Er zijn ook geen adequate dieronderzoeken uitgevoerd met betrekking tot de reproductieve toxiciteit van tranylcypromine (zie rubriek 5.3). Negatieve effecten van tranylcypromine tijdens de zwangerschap zijn mogelijk door vaak gesignaleerde hypertensie en verminderde perfusie van de placenta. Daarom mag tranylcypromine niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij dit essentieel worden geacht door de arts.

Borstvoeding

Dit geneesmiddel wordt bij mensen uitgescheiden in moedermelk en blijkt ook over te gaan in de melk van lacterende honden. Een risico voor een kind dat borstvoeding krijgt, kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten om ofwel de borstvoeding te staken ofwel de behandeling met tranylcypromine (tijdelijk) stop te zetten; daarbij moet het voordeel van borstvoeding voor het kind worden afgewogen tegen het voordeel van behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over vruchtbaarheid beschikbaar.

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

Tranylcypromine Glenmark heeft een geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Dit geldt met name bij de consumptie van alcohol en/of in combinatie met andere stoffen die effect hebben op het centrale zenuwstelsel. Aan het begin van de behandeling mogen patiënten daarom geen auto of andere voertuigen besturen, geen elektrisch gereedschap of machines gebruiken en geen andere potentieel gevaarlijke taken uitvoeren. In de periode daarna is de beslissing afhankelijk van het reactievermogen van de individuele patiënt tijdens de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

De volgende frequenties worden gebruikt om bijwerkingen te evalueren:

Zeerv vaak ($\geq 1/10$),

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$),

Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$),

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$),

Zeerv zelden ($< 1/10.000$),

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bij de aanvang van een manische episode moet het gebruik van tranylcypromine onmiddellijk worden gestaakt (zie ook rubriek 4.4).

De volgende bijwerkingen komen zeerv vaak voor en hiermee moet rekening worden gehouden 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: psychologische
afhankelijkheid

Zeerv zelden: hallucinaties, verwardheid

Onbekend: suïcidale gedachten, suïcidaal gedrag*

*Er zijn gevallen van suïcidale gedachten of suïcidaal gedrag gemeld tijdens behandeling met tranylcypromine of kort na voltooiing van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Zenuwstelselaandoeningen

Zeerv vaak: slapeloosheid, slaapproblemen

Vaak: duizeligheid, droge mond, vermoeidheid

Zelden: toevallen

Zeerv zelden: polyneuropathie

Er zijn meldingen geweest van tremor, sufheid en een licht gevoel in het hoofd bij patiënten die

tranylcypromine gebruikten.

Oogaandoeningen

Zeer zelden: wazig zien

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Er zijn meldingen geweest van tinnitus bij patiënten die tranylcypromine gebruikten.

Hartaandoeningen

Vaak: hartkloppingen

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak: hypotensie, orthostatische reactie (orthostatische hypotensie)

Vaak: hypertensie

Soms: hypertensieve crisis, mogelijk gepaard gaand met tachycardie, blozen, hoofdpijn (met name occipitalis neuralgie), stijve nek, misselijkheid, braken en fotofobie. In individuele gevallen kan dit leiden tot een hersenbloeding, vooral als de dieetvoorschriften niet worden gevolgd (zie rubriek 4.4) of in geval van interactie met andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Zelden: oedeem

Maagdarmstelselaandoeningen

Zelden: constipatie, diarree

Er zijn meldingen geweest van misselijkheid, met en zonder braken, evenals niet-specifieke maagdarmklachten, bij patiënten die tranylcypromine gebruikten.

Lever- en galaandoeningen

Zelden / zeer zelden: leverinsufficiëntie, verhoogde leverenzymactiviteit

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: zweten, allergische huiduitslag

Zeer zelden: alopecia

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden: spierkrampen, myalgie, artralgie

Er zijn meldingen geweest van fasciculatie bij patiënten die tranylcypromine gebruikten.

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer zelden: verminderde urineproductie, overeenkomend met het syndroom van inadequate secretie van ADH

Er zijn meldingen geweest van dysurie bij patiënten die tranylcypromine gebruikten.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zelden: anorgasmie, erectiestoornissen, ejaculatiestoornissen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: gewichtstoename, gewichtsverlies, zwakte

Zelden: hyperthermie

Er zijn meldingen geweest van pijn op de borst, gevoel van kou en uitputting bij patiënten die tranylcypromine gebruikten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nationale Bijwerkingen Centrum Lareb: website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Tranylcypromine wordt gekenmerkt door significante acute toxiciteit. Zorgvuldige controle van de bloeddruk is van essentieel belang. De patiënt moet nauwlettend worden gecontroleerd gedurende ten minste één week na inname van de overdosis, aangezien de symptomen van overdosering mogelijk vertraagd optreden of lang aanhouden. Overleg met een gifinformatiecentrum wordt aangeraden.

a) Symptomen van intoxicatie

Levensbedreigende symptomen van intoxicatie met tranylcypromine beïnvloeden het centrale zenuwstelsel (verwardheid, hyperexcitatie met convulsies, verminderd bewustzijn inclusief coma, met koorts, hyperthermie), de ademhalingsfunctie (inclusief ademstilstand) en het hart- en vaatstelsel (ernstige bloeddrukschommelingen, verstoring van de impulsgeleiding), evenals het spierstelsel (ernstige spierkrampen). In sommige gevallen treden symptomen pas meerdere uren na inname van de overdosis op.

b) Behandeling van intoxicatie

Voor behandeling van intoxicatie met tranylcypromine is opname op een IC-afdeling nodig. Naast zorgvuldige monitoring van de hartfrequentie, bloeddruk, ademhaling en temperatuur moeten er middelen voor gecontroleerde beademing beschikbaar zijn.

Vanwege de snelle absorptie bij enkelvoudige intoxicatie zijn maatregelen ter voorkoming van absorptie (maagspoeling, toediening van actieve kool) alleen zinvol in geval van vroegtijdige detectie. In principe moet er altijd rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een gelijktijdige overdosering van andere stoffen. Hemodialyse en hemoperfusie zijn alleen geïndiceerd binnen de eerste uren na inname en zelfs dan is het nut ervan onzeker. Hoewel het aanzuren van de urine (bijv. via toediening van ammoniumchloride) kan leiden tot verhoogde uitscheiding van tranylcypromine, moet hierbij worden opgemerkt dat de eliminatie van tranylcypromine geen invloed heeft op de symptomen, aangezien de remming van monoamine-oxidase irreversibel is. De effecten van overdosering moeten symptomatisch worden behandeld tot monoamine-oxidase is geresynthetiseerd.

Voor extreme hypertensie (bijv. acute bloeddrukverhoging tot boven 180/100 mmHg) zijn antihypertensieve middelen zoals nifedipine of prazosin geïndiceerd. Gevallen van extreme hypotensie moeten bij voorkeur worden behandeld met noradrenaline (continue infusie). Zorgvuldige controle van de bloeddruk is vereist. Benzodiazepines worden aanbevolen voor de behandeling van ernstige agitatie en/of langdurige skeletspierstijfheid.

Voor ernstige spierkrampen kunnen spierontspanning met niet-depolariserende

spierverlappers en gecontroleerde beademing nodig zijn. Cyproheptadine (verkrijgbaar als orale formulering) kan worden geprobeerd bij het serotoninesyndroom voor 5-HT-blokkade.

Chloorpromazine kan ook worden geprobeerd bij het serotoninesyndroom voor 5-HT-blokkade en bij agitatie, maar hierbij moet wel rekening worden gehouden met de risico's van verlaging van de drempel voor toevallen, remming van de zweetproductie, hypotensie en dystonie.

Voor hyperpyrexie is behandeling nodig zodra de temperatuur 40°C bereikt. In dit geval moeten standaard intensive-careprocedures worden gevolgd (krachtige koeling, bijv. ijscompressen op het lichaam, behandeling van acidose, toediening van digitalis indien nodig, toediening van corticosteroiden). Voor zeldzame extrapiramidale motorische stoornissen moeten anticholinergica (bijv. biperideen) worden gebruikt.

De behandeling van een ernstig serotoninesyndroom door interacties met serotoninemiddelen is hetzelfde als voor enkelvoudige intoxicatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antidepressiva, niet-selectieve monoamine-oxidaseremmers, ATC-code: N06AF04

Tranylcypromine behoort tot de groep irreversibele en niet-selectieve monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers) zonder hydrazinestructuur. Het middel heeft een snel werkend (binnen 2-8 dagen), sterk stimulerend en psychomotorisch activerend effect, terwijl het stemmingsverbeterende en antidepressieve effect zich langzamer ontwikkelt (ongeveer 3-5 weken).

Het mechanisme voor de antidepressieve werking is niet volledig duidelijk. Niet-selectieve MAO A- en B-remming, die binnen twee uur na de toediening begint, voorkomt intracellulaire en intraneurale inactivering van biogene aminen zoals serotonine, noradrenaline en dopamine. Als gevolg hiervan is er een grotere hoeveelheid transmitters beschikbaar in het centrale zenuwstelsel. Hoewel tranylcypromine en de metabolieten ervan binnen 24 uur na de laatste dosis volledig worden uitgescheiden, duurt het – als gevolg van de irreversibele MAO-remming – 3 tot 5 dagen om de volledige activiteit van het enzym monoamine-oxidase te herstellen.

Op de langere termijn vindt er een vermindering van de dichtheid van β -adrenoceptoren en serotonergische 5-HT₂-receptoren plaats.

Tranylcypromine is een racemaat van (-) en (+) isomeren: de (+) isomeer heeft een groter remmend effect op monoamine-oxidase; de (-) isomeer kan aanvullend de heropname van noradrenaline remmen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Tranylcypromine wordt na orale inname snel geabsorbeerd. Piekplasmaconcentraties kunnen

0,5 tot 3,5 uur na de inname van orale toedieningsvormen worden verwacht. Voor patiënten die chronisch orale tranylcypromine gebruiken, is een gemiddelde piekplasmaconcentratie van 112 ng/ml gemeten 2 uur na inname van een enkele dosis van 20 mg tranylcypromine.

Distributie

Er kan worden uitgegaan van een verdelingsvolume van 1,1-5,7 l/kg lichaamsgewicht. Het is bekend dat tranylcypromine wordt uitgescheiden in moedermelk. Er zijn geen bevindingen bekend over de impact op de foetale bloedsomloop.

Biotransformatie

Primaire producten van hepatische biotransformatie zijn p-hydroxytranylcypromine en N-acetyltranylcypromine. Slechts ongeveer 4% van de dosis wordt uitgescheiden in de urine als onveranderd tranylcypromine. Zelfs na inname van hoge doses is er geen amfetamine als metaboliet in urine of plasma gevonden bij mensen.

Eliminatie

In een onderzoek met depressieve patiënten werd na één dosis van 20 mg tranylcypromine een halfwaardetijd van circa 2,5 uur gevonden. Uitscheiding vindt voornamelijk plaats in de vorm van metabolieten (hippuurzuur en benzoëzuur) via de gal en vooral de nieren. De uitscheiding van tranylcypromine via de nieren is in hoge mate afhankelijk van de pH-waarde; lage pH-waarden bevorderen de uitscheiding.

Stereoselectiviteit

De plasmaconcentratie van de (-) isomeer is altijd hoger dan die van de (+) isomeer. Piekconcentraties in het bloed worden meestal 0,5 tot 3,5 uur na toediening bereikt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Beperkte gegevens uit *in vitro*-onderzoeken duiden niet op mutagene eigenschappen van tranylcypromine. Er zijn onvoldoende gegevens van dieronderzoeken met betrekking tot reproductieve toxiciteit.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose E460
Croscarmellose natrium
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat
Kant-en-klaar materiaal voor filmomhulling bestaande uit:
Macrogol
Titaniumdioxide (E171)
Talk
Allura rood aluminiumlak (E129)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 mg en 20 mg

Blisterverpakking: Witte, ondoorzichtige PVC/PVDC-Alu-blisterverpakkingen in een aluminium zakje met een moleculaire zeef als droogmiddel, dat vervolgens verpakt is in een kartonnen doos. Er zijn verpakkingsgrootten van 10, 20 en 30 filmomhulde tabletten.

10 mg

Flesverpakking: HDPE-flessen met een sluiting die een moleculaire zeef als droogmiddel bevat. Er is een verpakkingsgrootte van 28 filmomhulde tabletten.

20 mg

Flesverpakking: HDPE-flessen met een sluiting die een moleculaire zeef als droogmiddel bevat. Er is een verpakkingsgrootte van 28 en 90 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Duitsland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 124771 - Tranylcypromine Glenmark 10 mg filmomhulde tabletten
RVG 124772 - Tranylcypromine Glenmark 20 mg filmomhulde tabletten

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 december 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 30 maart 2023