

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tranylcypromine Double-e Pharma 10 mg, filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tranylcypromine Double-e Pharma 10 mg filmomhulde tabletten bevatten tranylcyprominesulfaat overeenkomend met 10 mg tranylcypromine base per filmomhulde tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Tranylcypromine Double-e Pharma 10 mg filmomhulde tabletten zijn filmomhulde, rode, ronde, biconvexe tabletten met een diameter van ongeveer 8,46 mm en met aan een zijde de inscriptie "10".

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Tranylcypromine is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige depressieve episoden bij patiënten met een 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

Tranylcypromine dient alleen voorgeschreven te worden door psychiaters die ervaring hebben met het gebruik van monoamine oxidase remmers.

##### Dosering

##### *Volwassenen:*

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 (1-2 omhulde tablet) eenmaal daags in de ochtend. Bij het overstappen van een ander antidepressivum naar Tranylcypromine Double-e Pharma 10 mg omhulde tabletten, moet in het algemeen een behandelingsvrije periode van minimaal 7 dagen in acht worden genomen (na fluoxetine 4 weken) en mag in de eerste week na het starten van de behandeling slechts 10 mg/dag worden voorgeschreven. Het wordt aanbevolen de apotheker en de productinformatie van de desbetreffende producten te consulteren over de benodigde uitwasperiode.

Zo nodig kan de dosering wekelijks met 10-20 mg/dag tranylcypromine (1-2 omhulde tablet), 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 (6 omhulde tabletten). 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 Tranylcypromine Double-e Pharma 10 mg omhulde tabletten 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 (2 tot 4 omhulde tabletten) 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 tranylcypromine Double-e Pharma 10 mg omhulde tabletten moet worden vermeden omdat dit kan leiden tot ontwenningsverschijnselen zoals angst, rusteloosheid, slapeloosheid, slaperigheid of delirium. De behandeling dient daarom over een periode van twee weken te worden afgebouwd.

*Pediatrische patiënten:*

Tranylcypromine Double-e-Pharma 10 mg omhulde tabletten zijn gecontra-indiceerd voor kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

*Ouderen (ouder dan 65 jaar):*

Bij oudere patiënten dient tranylcypromine met extra voorzichtigheid te worden gebruikt en 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:*

Tranylcypromine Double-e Pharma 10 mg omhulde tabletten zijn gecontra- indiceerd voor patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen. Zie rubriek 4.4.

*Patiënten met leverinsufficiëntie:*

Tranylcypromine Double-e Pharma 10 mg omhulde tabletten zijn gecontra-indiceerd voor patiënten met een verminderd leverfunctie (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Oraal

De tablet moet met een half-vol tot vol glas water worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)

Co-medicatie:

Tranylcypromine mag niet worden gebruikt in combinatie met:

- andere MAO-remmers zoals fenelzine of binnen 14 dagen na het staken van de behandeling van andere MAO-remmers
- buspiron
- tricyclische antidepressiva (zoals clomipramine, imipramine, amitriptyline, desipramine, nortriptyline en protriptyline)
- selectieve serotonineropnameremmers (SSRI's, zoals citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline) en selectieve serotonine-en-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's zoals venlafaxine en duloxetine). Zie rubriek 4.4.
- serotonine agonisten zoals triptanen voor de behandeling van migraine
- sympathicomimetica (bijv. in middelen die de bloeddruk verhogen, en in bepaalde neus-, hoest- of griepmiddelen)
- dextromethorphan (aanwezig in hoestprikkeldepressende middelen)
- pethidine of narcotische analgetica zoals tramadol. De werking kan worden versterkt

Co-morbiditeiten:

Tranylcypromine is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- feochromocytoom
- carcinoïdtumoren
- recente voorgeschiedenis cardiovasculaire accident
- ernstig ongecontroleerd cardiovasculaire aandoeningen
- aneurysma
- ongecontroleerde hypertensie
- leverinsufficiëntie of leverziekte
- ernstige nierinsufficiëntie of nierziekte
- porfyrie
- diabetes insipidus
- voorgeschiedenis van maligne hyperthermie
- ernstige nierfunctiestoornissen
- ongecontroleerd hyperthyroidïsm
- delirium
- acuut intoxicatie met geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken (bijv. sedativa, analgetica en psychofarmaca zoals antipsychotica, antidepressiva, lithium) en alcohol

#### *Kinderen en adolescenten jongeren dan 18 jaar*

Tranlycypromine is gecontra-indiceerd in kinderen en adolescenten jongeren dan 18 jaar oud.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Suïcide/suïcidale gedachten of verslechtering van de klinische toestand

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide. Dit risico blijft bestaan en soms is het zelfs verhoogd tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten nauwlettend gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt.

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van suïcide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling nauwlettend gevolgd worden. Een meta-analyse van placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken van antidepressiva bij volwassenen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan, vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

Patiënten, in het bijzonder hoogrisico patiënten, dienen nauwlettend gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder 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 klinische verslechtering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als symptomen zich voordoen.

Bij overdosering is tranlycypromine geassocieerd met een significante acute toxiciteit. Hier dient reken mee gehouden te worden als behandeling met tranlycypromine wordt overwogen bij suïcidale patiënten.

##### Serotoninesyndroom

Zoals met andere serotonerge middelen kan het serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende toestand optreden tijdens de behandeling met tranlycypromine. 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, fentanyl en zijn analogen, tramadol, dextromethorfan, tapentadol, pethidine, methadon en pentazocine), 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 rubriek 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, diaree).

Het serotoninesyndroom in zijn meest ernstige vorm kan vergeleken worden met maligne neuroleptica syndroom. Dit includeert symptomen zoals hypertermie, spierrigiditeit, autonome instabiliteit met mogelijk 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 rubriek 4.3 en 4.5).

#### Patiënten met psychiatrische co-morbiditeit

Het gebruik van tranylcypromine dient worden gestaakt indien een patiënt verslechtering of nieuwe manische fase, psychose of rusteloosheid vertoont.

#### Patiënten met bloeddruk problemen

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

#### Patiënten met epilepsie

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

#### Patiënten met diabetes

Bij patiënten met diabetes kan behandeling met tranylcypromine 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 tranylcypromine 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 tranylcypromine (zie rubriek 4.3). Andere patiënten met een verminderde nierfunctie moeten zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.2).

#### Oudere patiënten

Bij behandeling van oudere patiënten met tranylcypromine is voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.2). Oudere patiënten zijn meer gevoelig voor de orthostatische hypotensie bijwerkingen van tranylcypromine.

#### Ontwenningverschijnselen

Plotselinge beëindiging van de behandeling kan leiden tot ontwenningverschijnselen. (zie rubriek 4.8). Daarom wordt geadviseerd om tranylcypromine geleidelijk af te bouwen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van misbruik van alcohol en/of drugs.

#### 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 Tranylcypromine Double-e Pharma 10 mg omhulde tabletten (zie rubriek 4.5).

### **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 tranylcypromine of omgekeerd, een behandelingsvrije periode ("wash-out" periode) in acht worden genomen. Deze wash-out periode moet ongeveer vijf keer de duur van de halfwaardetijd van het

geneesmiddel en de actieve metabolieten zijn. Bij het overschakelen van Tranylcypromine naar een andere behandeling die onverenigbaar is met tranylcypromine, is een wash-out periode van 14 dagen vereist.

#### Geneesmiddelen die de werking van tranylcypromine beïnvloeden

Tranylcypromine Double-e Pharma 10 mg omhulde tabletten mogen 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), vanwege de 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, vanwege de kans op serotonine-syndroom.
- andere MAO remmers (zoals fenelzine). Een sterke stijging van de bloeddruk is gemeld.
- Serotonine agonisten zoals tryptanen voor de behandeling van migraine, vanwege de kans op het serotonine-syndroom.
- Buspiron. Een sterke stijging van de bloeddruk is gemeld.
- Sympathomimetica, bijvoorbeeld middelen die de bloeddruk verhogen, alsmede in bepaalde neus-, hoest- of griepmiddelen, vanwege de kans op het optreden van een ernstige hypertensieve crisis.
- Pethidine, tramadol, dextromethorfan (aanwezig in hoestprikkeldeempende middelen) (levensbedreigende bijwerkingen in het centrale zenuwstelsel of levensbedreigende effecten op de luchtwegen en de bloedsomloop zijn mogelijk).

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 tranylcypromine 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 beïnvloed de werking van de andere geneesmiddelen:

Het antihypertensieve effect van bloeddrukverlagende geneesmiddelen (bijv. guanethidine, methyl dopa) kan worden versterkt door Tranylcypromine Double-e Pharma 10 mg omhulde tabletten.

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 Tranylcypromine Double-e Pharma 10 mg omhulde tabletten.

De sedatieve werking van centraal werkende geneesmiddelen (neuroleptica, antidepressiva, analgetica, benzodiazepines) kan worden versterkt door gelijktijdig gebruik van Tranylcypromine Double-e Pharma 10 mg omhulde tabletten.

#### Interacties tijdens chirurgie en tandheelkundige behandeling

14 dagen voor een geplande chirurgische ingreep, waarbij anesthetica of bepaalde analgetica worden gebruikt, moet stopzetting van Tranylcypromine Double-e Pharma 10 mg omhulde tabletten 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 Tranylcypromine Double-e Pharma 10 mg omhulde tabletten gebruiken (zie rubriek 4.3).

De mogelijkheid van overprikkeling van het sympathische zenuwstelsel is altijd aanwezig bij patiënten die worden behandeld met Tranylcypromine Double-e Pharma 10 mg omhulde tabletten.

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

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

#### Interacties met voedsel

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; suurkool; tuinbonen; geconcentreerde gist-extracten.

Als een reactie zich voordoet als gevolg van een interactie van tranylcypromine met voedsel rijk aan tyramine, is de ernst van de reactie afhankelijk van de hoeveelheid tyramine aanwezig in de voedsel (zie rubriek 4.8). In het geval van hypertensie is langzame toediening van fentolamine 5mg- 10 mg IV geadviseerd, indien nodig herhalen. Fentolamine dient langzaam toegediend te worden om een te groot hypotensief effect te voorkomen.

Tranylcypromine kan het effect van alcohol verhogen.

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

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er is een onvoldoende hoeveelheid gegevens over het gebruik van tranylcypromine bij zwangere vrouwen. Tranylcypromine wordt niet aangeraden tijdens de zwangerschap behalve indien strikt noodzakelijk (zie rubriek 5.3).

### Borstvoeding

Tranylcypromine wordt bij dieren uitgescheiden in moedermelk.

Een beslissing over voortzetting/stopzetting van borstvoeding of voortzetting/stopzetting van de behandeling met tranylcypromine dient te worden genomen met inachtneming van de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van behandeling met tranylcypromine voor de moeder.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de invloed van tranylcypromine op de vruchtbaarheid.

Als patiënten in de vruchtbare leeftijd Tranylcypromine Double-e Pharma 10 mg omhulde tabletten krijgen voorgeschreven, moeten ze worden geadviseerd om direct contact op te nemen met hun arts als ze zwanger willen worden of 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

Tranlycypromine kan een geringe tot matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. 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 tranlycypromine 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).

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<i>Zelden</i> Bloedstoornissen (zoals anemie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose, trombocytopenie)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<i>Niet bekend</i> Verhoogde eetlust Hypernatraemia Hyponatraemie <sup>1</sup> Hypermetabolism
Psychische stoornissen	<i>Zeer vaak</i> Slapeloosheid <sup>2</sup> Slaapstoornis  <i>Vaak</i> Nervositeit Euforie Abnormaal gedrag  <i>Zelden</i> Drug / psychische afhankelijkheid <sup>3</sup>  <i>Zelden/zeer zelden</i> Hallucinaties (Schizofrenie) Verwarring <i>Niet bekend</i> Suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag <sup>4</sup>
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Vaak</i> Duizeligheid Vermoeidheid  <i>Zelden</i> Epileptische aanvallen Convulsies  <i>Zelden/zeer zelden</i> Perifere neuropathie (polyneuropathie)  <i>Niet bekend</i> Tremor Slaperigheid

	Hoofdpijn Myoclonus Nystagmus Hyperreflexie Paresthesie Neuroleptic malignant syndrome (maligne neurolepticumsyndroom) Hypertonie Ataxie Repetitieve spraak
Oogaandoeningen	<i>Zelden/zeer zelden</i> Accommodatiestoornissen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	<i>Niet bekend</i> Tinnitus
Hartaandoeningen	<i>Vaak</i> Cardiovasculaire insufficiëntie Hartkloppingen
Bloedvataandoeningen	<i>Zeer vaak</i> Hypotensie  <i>Vaak/soms</i> Orthostatische hypertensie Hypertensieve crisis <sup>5</sup>  <i>Zelden</i> Oedeem
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<i>Niet bekend</i> Respiratoire depressie
Maagdarmstelselaandoeningen	<i>Vaak</i> Droge mond  <i>Zelden</i> Diarree Constipatie  <i>Niet bekend</i> Misselijkheid Braken
Lever- en galaandoeningen	<i>Zelden/zeer zelden</i> Hepatocellular disorder (zoals geelzucht en hepatische necrosis ) Leverfunctiestoornissen en verhoogde activiteit van leverenzymen
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Zelden</i> Hyperhydrosis  <i>Zelden/zeer zelden</i> Huiduitslag Pruritus Purpura  <i>Zeer zelden</i> Haaruitval
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<i>Zelden</i> Spierspasmen, spierpijn



	<i>Zelden/zeer zelden</i> Gewrichtspijn
Nier- en urinewegaandoeningen	<i>Zeer zelden</i> Verminderde urineproductie  <i>Niet bekend</i> Dysurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	<i>Zelden</i> Anorgasmie Erectile dysfunctie Ejaculaire stoornis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Vaak</i> Gewichtstoename, gewichtsverlies, zwakte  <i>Zelden/zeer zelden</i> Pyrexie  <i>Niet bekend</i> Uitputting Ontwenningverschijnselen-syndroom <sup>6</sup>

- 1 Hyponatraemia (meestal in oudere patiënten en mogelijk door een verminderde uitscheiding van de antidiuretisch hormoon, ADH) is geassocieerd met alle antidepressiva en kan de oorzaak zijn bij patiënten met slaperigheid, verwardheid of convulsies tijdens therapie met antidepressiva.
- 2 Slaaploosheid is de meest vaak voorkomende bijwerking; het kan worden voorkomen als de laatste dagelijkse dosis voor 3 uur 's middags wordt gegeven
- 3 Verslaving met tolerantie voor hogere dosering is zeldzaam gerapporteerd en kan voorkomen bij patiënten zonder een voorgeschiedenis van drug verslaving. Dit dient te worden onderscheiden van het terugkeren van de initiële symptomen als de therapie gestaakt wordt.
- 4 Waaronder voltooide suïcidale ideeën en suïcidaal gedrag, deze symptomen zijn gerapporteerd tijdens therapie met tranylcypromine of in de eerste fase na therapie staking. (zie rubriek 4.4).
- 5 Hypertensieve crisis kan voorkomen meestal geassocieerd met inname van voedsel rijk aan tyramine (zie rubriek 4.5). Dit kan fataal zijn. Symptomen zijn pijn, nek stijfheid, multiële extrasystolen, vaak met substernale pijn, zweet en bleekheid, soms gevolgd door flushes, mydriasis en fotofobie. Kloppende hoofdpijn kan een van de eerste waarschuwing zijn van hypertensieve crisis.
- 6 Waaronder misselijkheid, braken en malaise. Een abnormaal ontwenningverschijnselen syndroom is gerapporteerd na een plotselinge staking van therapie met tranylcypromine. Reacties beginnen 24 tot 72 uren na drug staking en kan variëren van levende nachtmerries en rusteloosheid tot psychose en convulsies. Restitutie met een lage dosis tranylcypromine gevolgd door langzaam afbouwen kan helpen.

#### 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## 4.9 Overdosering

Tranylcypromine wordt gekenmerkt door een significante acute toxiciteit.

#### *Symptomen van overdosering*

Levensbedreigende symptomen van overdosering met tranylcypromine beïnvloeden het centrale zenuwstelsel (verwardheid, overprikkelen tot epileptische aanvallen, vertroebeling van het bewustzijn tot coma, met koorts, hyperthermie), de respiratoire functie (tot ademhalingsstilstand) en het cardiovasculaire systeem (ernstige bloeddrukschommeling, 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.

### *Behandeling van overdosering*

Behandeling van een intoxicatie met tranlycypromine 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 tranlycypromine zijn maatregelen ter voorkoming van absorptie (maagspoeling, toediening van geactiveerde kool) alleen zinvol als er 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 ammonium-chloride) leidt weliswaar tot een verhoogde uitscheiding van tranlycypromine, maar deze maatregel is slechts beperkt effectief omdat de irreversibele remming van het monoamine-oxidase door tranlycypromine niet wordt opgeheven. De effecten van overdosering moeten symptomatisch worden behandeld totdat de novo synthese van monoamine-oxidase is hersteld.

### *Symptombestrijding van de intoxicatie*

Een zorgvuldige controle van de bloeddruk na overdosering is absoluut noodzakelijk. De patient 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 crisis (bijvoorbeeld acuut bloeddrukstijging boven 180/100 mm Hg) zijn antidepressiva 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 ventriculaire tachyritmie, kan lidocaine, procainamide of fenytoïne worden overwogen.

Bij convulsies wordt diazepam geadviseerd.

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. Bijventriculaire tachyritmie, kan lidocaine, procaïne 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, paracetamol, behandeling van acidose, en eventueel intraveneus dantroleen). In het zeldzame geval van extrapiramidale motorische stoornissen, is behandeling met anticholinergica (bijv. benziropine) van toepassing.

### *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.

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC code: antidepressivum, niet selectieve monoamine-oxidaseremmer, N06AF04.

Tranylcypromine is een niet-selectieve en irreversibele non-hydrazine monoamine-oxidaseremmer. 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.

## 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 mg/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 (hyppuurzuur 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 (-) 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

Bepaalde 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)  
Zetmeel, gepregelatineerd  
Silica, watervrij colloïdaal  
Magnesiumstearaat (E470b)

#### Filmomhulling

Opadry II red 85F250100 bestaande uit polyvinylalcohol (E1203), polyethyleenglycol 3350, talk (E553b), FD&C Red No. 40 aluminiumlak (E129), titaandioxide (E171), karmijn (E120).

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

HDPE tabletten containers: 36 maanden.

Blisterverpakking tabletten containers: 36 maanden.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Tranylcypromine Double-e Pharma 10 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in witte HDPE tabletten containers met een witte ronde plastic kindveilige verzegelde schroefdop met geïntegreerd droogmiddel.

Tabletten containers met 30 en 90 filmomhulde tabletten.

Tranylcypromine Double-e Pharma 10 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in aluminium/aluminium blisterverpakkingen.

Blisterverpakkingen van 30 en 90 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

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

### **DOUBLE-E PHARMA LTD**

17 Corrig Road, Sandyford

Dublin 18

Ierland

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

RVG 125926

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 juli 2021

Datum van laatste verlenging:

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 6.3: 1 november 2023