

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tranylcypromine Aristo 10 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzame stof: Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg tranylcypromine (als tranylcyprominesulfaat).

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 85,04 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Groene, ronde, snap-tab, filmomhulde tabletten met een breuklijn.

De filmomhulde tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tranylcypromine Aristo is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van ernstige depressieve episodes:

- Wanneer adequate behandeling met 2 standaard antidepressiva (waaronder tricyclische antidepressiva) onvoldoende effect had of
- wanneer dergelijke standaard werkzame stoffen gecontra-indiceerd zijn of niet door de patiënt worden verdragen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling moet worden begonnen met 10 mg tranylcypromine eenmaal daags in de ochtend. Gewoonlijk kan het begin van een stemmingsverbeterende of antidepressieve werking pas na 1 tot 3 weken worden verwacht. Afhankelijk van de werkzaamheid en de verdraagbaarheid kan de aanvankelijke dagelijkse dosis elke week met 10 mg worden verhoogd tot een therapeutische dosis die overeenkomt met de individuele respons.

De gebruikelijke effectieve dosering is 20 tot 40 mg per dag. Het doseringsschema wordt aangepast op basis van de respons van de patiënt en de ernst van de ziekte.

Resistentie tegen de behandeling: Als de therapeutische respons onvoldoende is, kan de dosering verder worden verhoogd, in een intramurale setting, in stappen van 10 mg elke 1 tot 3 weken tot een maximale dosering van 60 mg/dag. Filmomhulde tabletten met 20 mg tranylcypromine zijn beschikbaar.

De totale dagelijkse dosering kan worden verdeeld over 1 tot 3 doses die op verschillende tijdstippen worden ingenomen. De laatste dosis van de dag mag niet na 15.00 uur worden ingenomen, om slaapproblemen te voorkomen.

In het algemeen bedraagt de gemiddelde duur van de behandelperiode tot aan vermindering van de symptomen 4 tot 6 weken. Na het verdwijnen van de depressiesymptomen moet de behandeling met tranylcypromine 4 tot 6 maanden lang worden voortgezet. De dosering kan worden verlaagd tot een lagere onderhoudsdosis.

In veel gevallen voldoet een onderhoudsdosering van 10 mg tot 20 mg tranylcypromine per dag.

Behandeling met tranylcypromine mag niet plotseling worden gestaakt, aangezien er anders ontweningsverschijnselen kunnen optreden, zoals angst, rusteloosheid, slaapproblemen, sufheid of delirium. Indien stopzetting noodzakelijk is, moet de behandeling worden afgebouwd met een langzame dosisverlaging.

Voor sommige geneesmiddelen is een behandelingsvrije periode nodig wanneer er naar of van tranylcypromine wordt overgestapt. Bij overstappen van een geneesmiddel dat niet met tranylcypromine kan worden gecombineerd (zie de rubrieken 4.3 en 4.5), wordt een behandelingsvrije periode aanbevolen die ongeveer 5 keer zo lang is als de halfwaardetijd van de werkzame stof en zijn actieve metabolieten, alvorens de behandeling met tranylcypromine te starten. Na fenelzine en isocarboxazide is een behandelingsvrije periode van twee weken noodzakelijk. Na het staken van tranylcypromine wordt een behandelingsvrije periode van 14 dagen aanbevolen alvorens een behandeling met een geneesmiddel te starten dat niet verenigbaar is met tranylcypromine.

Oudere patiënten (ouder dan 65 jaar)

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

Patiënten met nierinsufficiëntie

Er is onvoldoende ervaring met het gebruik van tranylcypromine bij de behandeling van patiënten met nierinsufficiëntie. Daarom moeten patiënten met ernstige nierinsufficiëntie niet worden behandeld met Tranylcypromine Aristo (zie rubriek 4.3). Andere patiënten met een verminderde nierfunctie moeten zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Patiënten met leverinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van tranylcypromine bij kinderen is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De tablet moet zonder te kauwen worden ingenomen met voldoende vloeistof (bij voorkeur een glas water).

4.3 Contra-indicaties

Tranylcypromine mag niet worden gebruikt in geval van:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Feochromocytoom
- Carcinoïdtumoren
- Cerebrovasculaire aandoeningen
- Vasculaire misvormingen, zoals aneurysmata
- Ernstige hypertensie of hart- en vaatziekten
- 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

Tranylcypromine mag niet gelijktijdig aan patiënten worden toegediend met (zie ook rubrieken 4.4 en 4.5):

- Geneesmiddelen die de serotonineheropname sterk remmen, zoals alle selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), clomipramine, venlafaxine, duloxetine, milnacipran, sibutramine, vortioxetine
- L-tryptofaan
- Serotonine-antagonisten zoals triptanen voor de behandeling van migraine
- Buspiron
- Imipramine
- Indirect werkende sympathicomimetica (bijv. in middelen die de bloeddruk verhogen, en in bepaalde neus-, hoest- of griepmiddelen)
- Amfetaminen (zogenaamde “wakkermakende aminen” of eetlustremmers)
- Pethidine, tramadol, dextromethorfan (aanwezig in hoestprikkeldeempende middelen)
- Disulfiram
- Levodopa, indien niet gecombineerd met decarboxylaseremmers (zoals benserazide of carbidopa)
- Andere monoamine oxidase (MAO) remmers

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tyraminerijke voedingsmiddelen mogen niet worden geconsumeerd vanaf 1 dag vóór tot 14 dagen na de behandeling met Tranylcypromine Aristo (zie ook rubriek 4.5), vanwege het risico op een hypertensieve crisis.

Patiënten met verhoogde of verlaagde bloeddruk of patiënten met een verhoogd risico op hypertensieve reacties (bijv. hyperthyreoïdie) moeten de bloeddruk regelmatig laten controleren tijdens het gebruik van tranylcypromine, aangezien tranylcypromine het risico op hypertensieve reacties vergroot.

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

In het geval van een manische stemmingsstoornis, moet de behandeling met tranylcypromine onmiddellijk worden gestaakt (zie rubriek 4.8). Hetzelfde geldt wanneer acute productieve symptomen optreden tijdens de behandeling van een depressief syndroom secundair aan schizofrene stoornissen.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een geschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik, aangezien het risico op tranylcyprominemisbruik verhoogd is bij deze patiënten.

Bij patiënten met epilepsie kan tranylcypromine de drempel voor toevallen verlagen, waardoor het risico op toevallen groter wordt. Tranylcypromine moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie.

Behandeling met tranylcypromine kan de bloedsuikerspiegel bij diabetespatiënten beïnvloeden. Daarom kan het nodig zijn om de dosis insuline of orale anti-diabetica aan te passen (zie rubriek 4.5).

Combinaties met direct werkende sympathicomimetica (bijv. in hartstimulerende middelen om de bloeddruk te verhogen, voor broncholyse, of in neusdruppels) moeten worden vermeden vanwege het mogelijke effect op de bloeddruk (zie ook rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van tranylcypromine met buspiron kan leiden tot een aanzienlijke verhoging van de bloeddruk (zie ook rubriek 4.5).

In individuele gevallen van refractaire depressie is de aanvullende behandeling van tranylcypromine bij patiënten die al behandeld worden met tricyclische antidepressiva (maar niet met clomipramine, imipramine en parenteraal toegediende antidepressiva) mogelijk, mits alle noodzakelijke voorzorgsmaatregelen worden nageleefd en de dosis langzaam wordt verhoogd. De meeste klinische ervaring is opgedaan met de combinatie van tranylcypromine en amitriptyline.

Serotoninesyndroom

Er is een kans op ernstige interacties wanneer geneesmiddelen die de beschikbaarheid van serotonine verhogen gelijktijdig met MAO-remmers worden ingenomen (bijv. SSRI's, venlafaxine, duloxetine, milnacipran, clomipramine, imipramine). Dit kan een serotoninesyndroom veroorzaken (zie ook rubrieken 4.3 en 4.5).

Vermoedelijke gevallen van interacties van regelmatig voorgeschreven antidepressiva (bijv. citalopram, paroxetine, venlafaxine, duloxetine, amitriptyline) met buprenorfine wijzen erop dat een potentieel levensbedreigend excitatoir interactiesyndroom (serotoninesyndroom) niet kan worden uitgesloten, ook niet wanneer tranylcypromine met buprenorfine wordt voorgeschreven. Indien gelijktijdige behandeling met buprenorfine klinisch noodzakelijk is, dient de patiënt zorgvuldig te worden gecontroleerd, vooral bij aanvang van de therapie en bij verhoging van de dosis.

Symptomen van het serotoninesyndroom zijn onder meer veranderingen in de mentale toestand, instabiliteit van het autonome zenuwstelsel, neuromusculaire veranderingen en/of symptomen van het maagdarmsstelsel. Indien het serotoninesyndroom wordt vermoed, moet dosisverlaging of stopzetting van de therapie worden overwogen, afhankelijk van de ernst van de symptomen.

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 bij aanvang van de behandeling 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 vertoonden 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. Zij moeten direct medische hulp zoeken als dergelijke symptomen zich voordoen.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Er is onvoldoende ervaring met het gebruik van tranylcypromine bij de behandeling van patiënten met nierinsufficiëntie. Daarom moeten patiënten met ernstige nierinsufficiëntie niet worden behandeld met tranylcypromine (zie rubriek 4.3). Andere patiënten met een verminderde nierfunctie moeten zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.2).

Pediatische patiënten (jonger dan 18 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van tranylcypromine bij kinderen is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Oudere patiënten (ouder dan 65 jaar)

Bij oudere patiënten moet de dagelijkse dosering geleidelijk worden verhoogd, met regelmatige controle van de bloeddruk. De dagelijkse dosering moet zo laag mogelijk gehouden worden (zie rubriek 4.2).

Tranylcypromine Aristo bevat lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke galactose-intolerantie, algehele lactase-deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die de werking van tranylcypromine beïnvloeden:

Tranylcypromine mag niet worden gebruikt samen met de volgende geneesmiddelen (zie rubriek 4.3):

- Geneesmiddelen die de serotonineheropname sterk remmen, zoals alle selectieve serotonineheropnameremmers clomipramine, venlafaxine, duloxetine, milnacipran, sibutramine (kans op het uitlokken van serotoninesyndroom (zie rubriek 4.4) met soms ernstige of levensbedreigende symptomen).
- L-tryptofaan (verwardheidsverschijnselen kunnen optreden)
- Serotonine-agonisten zoals triptanen die worden gebruikt voor de behandeling van migraine (risico op serotoninesyndroom; zie eerste punt)
- Buspiron (een sterke stijging van de bloeddruk is gemeld)
- Imipramine (ernstige bijwerkingen zoals prikkelbaarheid, coma, hyperthermie, toevallen en grote bloeddrukschommelingen, met name stijgingen in bloeddruk, kunnen optreden)
- Indirect werkende sympathicomimetica, bijv. amfetamine, fenfluramine of vergelijkbare middelen tegen zwaarlijvigheid, efedrine of fenylpropanolamine (die bijvoorbeeld voorkomen in bepaalde neus-, hoest- of verkoudheidsmiddelen) (risico op ernstige hypertensieve crises)
- Amfetaminen (zogenaamde “wakkermakende aminen” of eetlustremmers) (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)
- Disulfiram (delier mogelijk)
- Levodopa, indien niet gecombineerd met decarboxylaseremmers (zoals benserazide of carbidopa) (risico op een ongecontroleerde verhoging van de bloeddruk)
- Andere MAO-remmers (risico op symptomen vergelijkbaar met het serotoninesyndroom)

Combinaties met direct werkende sympathicomimetica zoals dopamine en pseudo-efedrine (bijv. in hartstimulerende middelen om de bloeddruk te verhogen, voor broncholyse, of in neusdruppels) moeten worden vermeden vanwege het mogelijke effect op de bloeddruk.

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.

Tranylcypromine beïnvloedt de werking van de andere geneesmiddelen:

Het antihypertensieve effect van bloeddrukverlagende geneesmiddelen (bijv. guanethidine, methyl dopa) kan worden versterkt door tranylcypromine; in individuele gevallen kan een verhoging van de bloeddruk (met excitatie) worden uitgelokt.

De werking van insuline en orale antidiabetica kan worden versterkt. Aanpassing van de dosering kan nodig zijn (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.

Vermoedelijke gevallen van interacties van regelmatig voorgeschreven antidepressiva (bijv. citalopram, paroxetine, venlafaxine, duloxetine, amitriptyline) met buprenorfine wijzen erop dat een potentieel levensbedreigend excitatoir interactiesyndroom (serotoninesyndroom) ook kan optreden als tranylcypromine met buprenorfine wordt voorgeschreven (zie rubriek 4.4).

Tranylcypromine is een specifieke en krachtige remmer van cytochroom P450 2A6 (CYP2A6). Aangezien CYP2A6 weinig of geen rol speelt bij de metabolisme van de meeste geneesmiddelen, is het algehele risico op farmacokinetische interacties laag. Tegafur is een prodrug die voornamelijk door CYP2A6 wordt gemetaboliseerd tot de actieve vorm 5-fluorouracil. Gelijktijdig gebruik van Tranylcypromine Aristo met geneesmiddelen die tegafur bevatten, dient te worden vermeden, omdat de werkzaamheid van tegafur verminderd kan zijn.

Interacties tijdens operaties en tandheelkundige behandelingen

14 dagen voor een geplande chirurgische ingreep, waarbij anesthetica of bepaalde analgetica worden gebruikt, moet stopzetting van tranylcypromine 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 Aristo gebruiken (zie rubriek 4.3).

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

Met de uitzondering van ether, dat niet mag worden gebruikt, vormen inhalatie-anesthetica geen extra risico, naast het normale risico van de inhalatie-anesthetica zelf.

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

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

Interacties met voedsel (zie rubriek 4.4)

Tranylcypromine leidt tot remming van een enzymstelsel (MAO-remming) dat nodig is voor de detoxificatie van biogene aminen, zoals tyramine. Hoge gehalten aan tyramine in bepaalde voedingsmiddelen hebben ernstige hypertensieve reacties veroorzaakt in patiënten die werden behandeld met MAO-remmers (zie rubriek 4.8). Daarom moeten er vanaf 1 dag vóór, tijdens en tot 14 dagen na behandeling met tranylcypromine speciale dieetvoorschriften (een dieet dat laag is in tyramine) worden gevolgd om gezondheidsproblemen in de vorm van misselijkheid, hoofdpijn en hypertensie te voorkomen.

Voor de behandeling van een tyramine-geïnduceerde hypertensieve crisis, zie rubriek 4.9.

Zelfbehandeling van tyramine-geïnduceerde hypertensieve crises met antihypertensiva, met name kortwerkende formuleringen, wordt sterk afgeraden vanwege het risico op overmatige hypotensieve reacties, wat kan leiden tot een verstoorde orgaanperfusie en ernstige complicaties.

Patiënten moeten een volledige en gevarieerde voeding krijgen. Alle gebruikte levensmiddelen moeten zo vers mogelijk zijn en ongekoofd of gedeeltelijk gekoofd voedsel moet worden geconsumeerd op de dag van bereiding. Geopende halfconserven en ontdooide diepvriesproducten moeten onmiddellijk

worden geconsumeerd. Geopende hele conserven of volledig gekookte levensmiddelen moeten tot de consumptie maximaal 48 uur in de koelkast bij 4°C worden bewaard.

Ongeacht de gebruikte dosis MAO-remmer moeten voedingsmiddelen die veel tyramine bevatten (zoals luchtgerookt, gefermenteerd of gerijpt vlees, worst, salami, vis of gevogelte, belegen kaas, tuinbonen met peulen, vissauzen, alle gefermenteerde sojaproducten, gistextracten, gefermenteerde dranken zoals bier of wijn) 1 dag vóór, tijdens en tot 14 dagen na de behandeling met tranylcypromine worden vermeden.

Het effect van alcohol kan sterker worden bij gelijktijdig gebruik van tranylcypromine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens bekend over het gebruik van tranylcypromine bij zwangere vrouwen. Er zijn ook onvoldoende dierproeven uitgevoerd naar de reproductieve toxiciteit van tranylcypromine (zie rubriek 5.3).

Negatieve effecten van tranylcypromine tijdens de zwangerschap zijn mogelijk door vaak gesignaleerde hypertensie en verminderde doorbloeding van de placenta. Daarom mag tranylcypromine niet worden gebruikt tijdens het eerste trimester van de zwangerschap, en alleen in het tweede en derde trimester als dit klinisch noodzakelijk wordt geacht.

Indien tranylcypromine wordt voorgeschreven aan een patiënte in de vruchtbare leeftijd, moet haar worden meegedeeld dat zij onmiddellijk contact moet opnemen met haar arts indien zij zwanger wordt, zwanger wil worden of zwanger vermoedt te zijn, zodat tijdig op een ander geneesmiddel kan worden overgeschakeld.

Borstvoeding

Tranylcypromine wordt bij mensen uitgescheiden in moedermelk. Het effect op pasgeborenen/zuigelingen is onbekend. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen, kan niet worden uitgesloten. Daarom mag tranylcypromine niet worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding. Borstvoeding worden gestaakt tijdens de behandeling met tranylcypromine.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

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

Dit geldt in sterkere mate bij gebruik van alcohol of in combinatie met andere middelen die op het centrale zenuwstelsel werken. 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

De volgende bijwerkingen kunnen zeer 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, hallucinaties, verwarring
Niet bekend Suïcidale gedachten, suïcidaal gedrag*

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak Slapeloosheid, slaapstoornissen
Vaak Duizeligheid, droge mond, vermoeidheid
Zelden Epileptische aanvallen, polyneuropathie
Niet bekend Tremor, slaperigheid en duizeligheid

Oogaandoeningen

Zelden Accommodatiestoornissen

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Niet bekend Tinnitus

Hartaandoeningen

Vaak Hartkloppingen

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak Hypotensie, orthostatische reacties (orthostatische hypotensie)
Vaak Hypertensie
Soms Hypertensieve crisis met tachycardie, blozen, hoofdpijn (vooral occipitale hoofdpijn), stijve nek, misselijkheid, braken en fotofobie
In individuele gevallen, vooral als de dieetvoorschriften niet worden gevolgd (zie rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”) of in geval van interacties met andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5 “Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”), kan dit leiden tot intracranieële bloedingen.
Zelden Oedeem

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zelden Constipatie, diarree
Niet bekend Misselijkheid met of zonder braken, aspecifieke gastro-intestinale symptomen

Lever- en galaandoeningen

Zelden Leverinsufficiëntie, verhoogde activiteit van leverenzymen

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden Zweten, allergische huiduitslag
Zeer zelden Alopecia

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden Spierkrampen, myalgie, artralgie
Niet bekend Spiertrekkingen

Nier- en urinewegaandoeningen

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

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zelden Anorgasmie, erectiele disfunctie, abnormale ejaculatie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak Gewichtstoename, gewichtsverlies, zwakte

Zelden Hyperthermie

Niet bekend Pijn op de borst, gevoelens van koude en uitputting

* Er zijn gevallen van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met tranylcypromine, of vlak na het staken van de behandeling (zie rubriek 4.4).

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Tranylcypromine wordt gekenmerkt door significante acute toxiciteit.

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 zijn maatregelen ter voorkoming van absorptie (maagspoeling, toediening van actieve kool) alleen zinvol bij enkelvoudige intoxicatie 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.

De farmacologische behandeling van specifieke symptomen is afhankelijk van het klinische verloop van de vergiftiging.

Bij hypertensieve crises (bv. acute verhoging van de bloeddruk tot meer dan 180/100 mm Hg), is het gebruik van conventionele orale of parenterale antihypertensiva geïndiceerd.

Tyramine-geïnduceerde hypertensieve crises worden op dezelfde manier behandeld als andere hypertensieve crises, en wel in een aangepaste setting van continue medische bewaking.

Levensbedreigende hypotensie wordt bij voorkeur behandeld met noradrenaline (continue infusie). Zorgvuldige controle van de bloeddruk is vereist.

Benzodiazepinen worden aanbevolen bij ernstige agitatie en/of uitgesproken stijfheid van de skeletspieren.

Bij ernstige spierkrampen kunnen myorelaxatie met niet-depolariserende spierverslappers (pancuronium, vecuronium) en gecontroleerde beademing nodig zijn.

Indien mogelijk, aangezien het alleen in orale farmaceutische vorm beschikbaar is, kan 5-HT-blokkade door cyproheptadine worden geprobeerd bij het serotoninesyndroom.

5-HT blokkade met chloorpromazine kan ook worden geprobeerd bij het serotoninesyndroom en in agitatie-toestanden; er moet echter rekening worden gehouden met de risico's van een mogelijke verlaging van de aanvalsdrempel, remming van de zweetproductie, daling van de bloeddruk en dystonie.

Bij hyperpyrexie is behandeling vereist zodra de temperatuur 40°C bereikt. In dit geval moeten de standaard intensive care-maatregelen (krachtige koeling, bv. body ice packs, behandeling van acidose, zo nodig toediening van digoxine, corticosteroïden) worden toegepast. Anticholinerge middelen (bijvoorbeeld biperiden) worden gebruikt in het zeldzame geval van extrapyramidale motorische stoornissen.

De behandeling van een ernstig serotoninesyndroom als gevolg van interacties met serotonerge geneesmiddelen komt overeen met de behandeling van mono-intoxicatie.

Zorgvuldige controle van de bloeddruk is essentieel. De patiënt moet gedurende ten minste 1 week na de overdosering zorgvuldig worden gecontroleerd, omdat zich vertraagde of persisterende overdoseringsverschijnselen kunnen voordoen.

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. Pieksplasmaconcentraties 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 pieksplasmaconcentratie 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 plaats via de gal en primair via de nieren, vooral in de vorm van metabolieten (hippuurzuur en benzoëzuur). De uitscheiding van tranylcypromine via de nieren is in hoge mate afhankelijk van de pH-waarde; lage pH-waarden bevorderen de uitscheiding.

Stereoselectiviteit

Na de eerste dosis, is de plasmaconcentratie van het (-)-isomeer hoger dan die van het (+)-isomeer. Ongeveer dezelfde plasmaconcentraties van beide isomeren van tranylcypromine werden gevonden tijdens herhaalde toediening van Tranylcypromine Aristo. Pieksconcentraties in het bloed worden meestal 0,5 tot 3,5 uur na toediening bereikt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en carcinogeen potentieel. De acute toxiciteit van tranylcypromine (in verhouding tot de dagelijkse dosis bij de mens) is vergelijkbaar met die van tricyclische antidepressiva. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar uit dieronderzoek over de effecten van tranylcypromine op de vruchtbaarheid, embryotoxiciteit, foetotoxiciteit en peri- en postnatale toxiciteit.

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld: Amfetamine-achtige effecten werden beschreven in elektrofyysiologisch en dieronderzoek naar centrale stimulatie. Er is echter een verschil in het algemene farmacologische stimulatieprofiel van tranylcypromine en amfetamine. De relevantie voor de mens werd klein geacht.

Bijwerkingen die niet zijn waargenomen in klinische onderzoeken, maar wel bij dieren bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus en die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden: Urinenatrium was verhoogd bij proefdieren die hoge eenmalige doses tranylcypromine kregen toegediend, evenals bij dieren die gedurende 6 maanden (ongeveer een kwart van de levensverwachting) matige doses kregen toegediend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat

Maïszetmeel

Microkristallijne cellulose

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Filmomhuling

Polyvinylalcohol

Macrogol 3350

Titaandioxide

Talk (Ph.Eur.)

IJzer(III)hydroxide-oxide (E172)

IJzer(II, III)oxide (E172)

Indigokarmijn aluminiumzout (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (PVC/PE/ACLAR folie met moeilijk door kinderen te openen aluminiumfolie of PVC/PVDC folie met moeilijk door kinderen te openen aluminiumfolie) met 30, 45, 50, 60, 90 en 100 filmomhulde tabletten.

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 dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlijn
Duitsland

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

RVG 129127

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 januari 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.5: 10 april 2026