ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tranylcypromin Aristo 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 20 mg Tranylcypromin (als Tranylcyprominsulfat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 170,09mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Grüne, runde Snap-Tab-Filmtabletten mit Bruchkerbe.
Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tranylcypromin Aristo ist zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen angezeigt:

- wenn eine adäquate Reaktion auf eine entsprechende Therapie mit 2 antidepressiven Standardwirkstoffen (einschließlich trizyklischer Antidepressiva) ausgeblieben ist oder
- wenn solche Standardwirkstoffe kontraindiziert sind oder vom Patienten nicht vertragen werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die Behandlung ist mit 10 mg Tranylcypromin einmal täglich am Morgen zu beginnen. Mit dem Einsetzen der stimmungsaufhellenden bzw. depressionslösenden Wirkung ist in der Regel erst nach 1 bis 3 Wochen zu rechnen. Die Anfangsdosis kann in Abhängigkeit von Wirkung und Verträglichkeit pro Woche um Tag bis zu einer dem individuellen Ansprechen entsprechenden therapeutischen Dosis gesteigert werden.

Die übliche effektive Dosis ist 20 bis 40 mg/Tag. Die individuelle Dosierung wird grundsätzlich gemäß dem Ansprechen des Patienten und der Schwere der Erkrankung angepasst.

Therapieresistenz: Falls das therapeutische Ansprechen unzureichend ist, kann die tägliche Dosis unter stationären Bedingungen weiter in Schritten von 10 mg pro 1 bis 3 Wochen erhöht werden, bis zu einer maximalen Tagesdosis von 60 mg/Tag.

Die Gesamttagesdosis kann auf 1 bis 3 Einzeldosen, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten eingenommen werden, aufgeteilt werden. Die letzte Einnahme des Tages soll nicht später als 15 Uhr erfolgen, um Schlafstörungen zu vermeiden.

Die mittlere Dauer einer Behandlungsperiode bis zum Rückgang der Symptomatik beträgt im Allgemeinen mindestens 4 bis 6 Wochen. Nach Rückbildung der depressiven Symptomatik ist die Behandlung mit Tranylcypromin für 4 bis 6 Monate weiterzuführen. Die Dosis kann eventuell zu einer niedrigeren Erhaltungsdosis reduziert werden.
In vielen Fällen reichen 10 bis 20 mg Tranylcypromin täglich als adäquate Erhaltungsdosis aus.

Das plötzliche Absetzen einer längerfristigen Therapie mit Tranylcypromin soll vermieden werden, da Entzugserscheinungen wie Angst, Unruhe, Schlafstörungen, Benommenheit oder Delir auftreten können. Ist ein Absetzen notwendig, so ist dieses durch langsame Verminderung der Dosis vorzunehmen.

Für manche Arzneimittel muss festgehalten werden, dass eine Unterbrechung der Therapie notwendig ist, wenn ein Wechsel zu oder von Tranylcypromin erfolgt. Wenn ein Wechsel von einem Arzneimittel erfolgt, das nicht mit Tranylcypromin kombiniert werden kann (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5), wird eine Auswaschphase vor dem Beginn der Therapie mit Tranylcypromin empfohlen. Diese soll 5-mal so lange wie die Halbwertszeit des Wirkstoffes und seiner aktiven Metaboliten sein. Eine Auswaschphase von zwei Wochen ist nach Phenelzin und Isocarboxazid notwendig. Nach Absetzen von Tranylcypromin ist eine 14-tägige Auswaschphase empfohlen, bevor mit der Therapie mit einem Arzneimittel begonnen wird, welches inkompatibel mit Tranylcypromin ist.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)
Bei älteren Patienten ist eine langsamere Dosissteigerung unter regelmäßiger Blutdruckkontrolle vorzunehmen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen
Für Tranylcypromin liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Therapie von Patienten mit gestörter Nierenfunktion vor. Daher dürfen Patienten mit schweren Störungen der Nierenfunktion nicht mit Tranylcypromin Aristo behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3). Andere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen
Tranylcypromin ist bei Patienten mit gestörter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahre)
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tranylcypromin sind bei Kindern und Jugendlichen nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Die Filmtablette ist unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (vorzugsweise mit einem Glas Trinkwasser) einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Tranylcypromin darf nicht angewendet werden bei:
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Phäochromozytom
- neuroendokriner Tumor
- vaskulären Erkrankungen des Gehirns
- Gefäßfehlbildungen wie Aneurysmen
- schweren Formen von Hypertonie oder von Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Leberfunktionsstörungen oder Lebererkrankungen
- schweren Nierenfunktionsstörungen bzw. Nierenerkrankungen
- Porphyrie
- Diabetes insipidus

- maligner Hyperthermie, auch in der Vorgeschichte
- akutem Delir
- akuter Vergiftung mit zentral-dämpfenden Arzneimitteln (wie z. B. Schlafmittel, Analgetika und psychotropen Arzneimitteln wie Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium) sowie Alkohol

Tranylcypromin darf nicht Patienten gegeben werden, die gleichzeitig Folgendes erhalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5):
- Arzneimittel mit einer ausgeprägten Serotonin-Wiederaufnahmehemmung, wie alle selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Clomipramin, Venlafaxin, Duloxetin, Milnacipran, Sibutramin, Vortioxetin
- L-Tryptophan
- Serotoninagonisten wie Triptane zur Behandlung der Migräne
- Buspiron
- Imipramin
- indirekte Sympathomimetika (enthalten z. B. in Mitteln, die den Blutdruck steigern, sowie in bestimmten Nasen-, Husten- oder Grippemitteln)
- Amphetamine (sog. „Weckamine“ oder Appetitzügler)
- Pethidin, Tramadol, Dextrometorphan (Dextrometorphan enthalten in Antitussiva)
- Disulfiram
- Levodopa, sofern nicht mit Decarboxylase-Hemmstoffen (wie Benserazid oder Carbidopa) kombiniert
- andere Monoaminooxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tyraminreiche Kost darf in einem Zeitraum von 1 Tag vor bis 14 Tage nach einer Behandlung mit Tranylcypromin Aristo aufgrund des Risikos einer hypertensiven Krise nicht konsumiert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit erhöhtem oder erniedrigtem Blutdruck bzw. Patienten mit einem erhöhten Risiko für hypertensive Reaktionen (z. B. bei Hyperthyreoidismus) dürfen Tranylcypromin nur unter regelmäßiger Kontrolle des Blutdruckes einnehmen, da es das Risiko einer hypertensiven Reaktion erhöht.

Tranylcypromin zeichnet sich durch eine signifikant akute Toxizität aus. Dies sollte auch bei Verordnung an suizidgefährdete Patienten bedacht werden.

Bei Auftreten einer manischen Verstimmung ist die Einnahme von Tranylcypromin sofort abzusetzen (siehe Abschnitt 4.8). Das Gleiche gilt für das Auftreten akut produktiver Symptome bei der Behandlung depressiver Syndrome im Verlauf schizophrener Erkrankungen.

Besondere Vorsicht ist geboten bei Drogen- oder Alkoholmissbrauch in der Vorgeschichte, da das Risiko des Missbrauchs von Tranylcypromin bei diesen Patienten erhöht ist.

Tranylcypromin kann die Krampfschwelle erniedrigen, daher kann es bei epileptischen Patienten zu einer erhöhten Anfallsbereitschaft kommen. Deshalb darf Tranylcypromin bei Patienten mit bekannter Epilepsie nur mit Vorsicht verwendet werden.

Bei Patienten mit Diabetes kann eine Behandlung mit Tranylcypromin den Blutzucker beeinflussen. Die Dosierung von Insulin und/oder oralen Antidiabetika muss möglicherweise angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Kombination mit direkten Sympathomimetika (z. B. in Kreislaufmitteln zur Blutdrucksteigerung, zur Broncholyse oder in Nasentropfen) ist aufgrund des möglichen Effekts auf den Blutdruck zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Tranylcypromin mit Buspiron kann zu einem starken Blutdruckanstieg führen (siehe auch Abschnitt 4.5).

Bei therapieresistenten Depressionen und unter Beachtung aller notwendigen Vorsichtsmaßnahmen ist unter langsamer Dosissteigerung eine zusätzliche Gabe von Tranylcypromin bei vorbestehender Therapie mit trizyklischen Antidepressiva (nicht jedoch bei Clomipramin, Imipramin und parenteral applizierten Antidepressiva) im Einzelfall möglich. Die meisten klinischen Erfahrungen liegen für die Kombination Tranylcypromin/Amitriptylin vor.

Serotonin-Syndrom
Es besteht die Möglichkeit von schwerwiegenden Wechselwirkungen, wenn Arzneimittel zusammen mit MAO-Hemmern eingenommen werden, die die Serotonin-Verfügbarkeit erhöhen (z. B. SSRIs, Venlafaxin, Duloxetin, Milnacipran, Clomipramin, Imipramin). Dies kann zu einem Serotonin-Syndrom führen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Verdachtsfälle von Wechselwirkungen häufig verordneter Antidepressiva (z. B. Citalopram, Paroxetin, Venlafaxin, Duloxetin, Amitriptylin) mit Buprenorphin deuten darauf hin, dass ein potenziell lebensbedrohliches exzitatorisches Wechselwirkungssyndrom (Serotonin-Syndrom) auch bei Komedikation von Tranylcypromin mit Buprenorphin nicht auszuschließen ist. Falls eine gleichzeitige Behandlung mit Buprenorphin klinisch notwendig ist, ist auf eine sorgfältige Überwachung der Patienten zu achten, besonders zu Therapiebeginn und bei Dosissteigerung.

Symptome eines Serotonin-Syndroms können Veränderungen der Psyche, eine Instabilität des autonomen Nervensystems, neuromuskuläre Veränderungen und/oder gastrointestinale Symptome einschließen. Falls ein Serotonin-Syndrom vermutet wird, sollte in Abhängigkeit von der Schwere der Symptome eine Dosisreduktion oder das Absetzen der Therapie in Betracht gezogen werden.

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung
Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sind die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig zu überwachen. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen kann.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidgedanken hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sind daher während der Behandlung besonders sorgfältig zu überwachen. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Arzneimitteltherapie hat mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einherzugehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen
Für Tranylcypromin liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Therapie von Patienten mit gestörter Nierenfunktion vor. Daher dürfen Patienten mit schweren Störungen der Nierenfunktion nicht mit Tranylcypromin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3). Andere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahre)
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tranylcypromin sind bei Kindern und Jugendlichen nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)
Bei der Behandlung älterer Patienten soll die Tagesdosis unter regelmäßiger Kontrolle des Blutdrucks langsamer gesteigert werden. Die verabreichten Tagesdosen sollen so gering wie möglich gehalten werden (siehe Abschnitt 4.2).

Tranylcypromin Aristo enthält Lactose
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss anderer Arzneimittel auf Tranylcypromin
Tranylcypromin darf nicht gemeinsam mit folgenden Wirkstoffen eingenommen werden (siehe auch Abschnitt 4.3):

- Arzneimittel mit einer ausgeprägten Serotonin-Wiederaufnahmehemmung, wie alle selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Clomipramin, Venlafaxin, Duloxetin, Milnacipran, Sibutramin (Gefahr der Auslösung eines Serotonin-Syndroms [siehe Abschnitt 4.4] mit z. T. schweren und lebensbedrohlichen Symptomen)
- L-Tryptophan (delirante Symptome können auftreten)
- Serotoninagonisten wie Triptane zur Behandlung der Migräne (Gefahr eines Serotonin-Syndroms, siehe erster Spiegelstrich)
- Buspiron (über einen starken Blutdruckanstieg wurde berichtet)
- Imipramin (schwere Nebenwirkungen wie Reizbarkeit, Koma, Hyperthermie, Krampfanfälle und starke Blutdruckschwankungen, vor allem als Blutdruckanstieg, können auftreten)
- indirekte Sympathomimetika, z. B. Amphetamin, Fenfluramin oder ähnliche Adipositas-Arzneimittel, Ephedrin oder Phenylpropanolamin (enthalten z. B. in bestimmten Nasen-, Husten- oder Grippemitteln) (Gefahr des Auftretens schwerer hypertensiver Krisen)
- Amphetamine (sog. „Weckamine“ oder Appetitzügler) (Gefahr des Auftretens schwerer hypertensiver Krisen)
- Pethidin, Tramadol, Dextrometorphan (Dextrometorphan enthalten in Antitussiva) (lebensbedrohliche Nebenwirkungen im Bereich des ZNS bzw. lebensbedrohliche Beeinflussung der Atem- und Kreislauffunktion sind möglich)
- Disulfiram (Delir möglich)
- Levodopa, sofern nicht mit Decarboxylase-Hemmstoffen (wie Benserazid oder Carbidopa) kombiniert (Gefahr einer unkontrollierten Blutdrucksteigerung)
- andere MAO-Hemmer (Gefahr von Symptomen ähnlich eines Serotonin-Syndroms)

Die Kombination mit direkten Sympathomimetika wie Dopamin oder Pseudoephedrin (z. B. in Kreislaufmitteln zur Blutdrucksteigerung, zur Broncholyse oder in Nasentropfen) ist aufgrund des möglichen Effekts auf den Blutdruck zu vermeiden. Die gewöhnlich niedrigen Konzentrationen an Adrenalin oder Noradrenalin in Lokalanästhetika oder Augentropfen stellen für mit Tranylcypromin behandelte Patienten kein besonderes Risiko dar, da ein alternativer Abbauweg über die Katechol-O-Methyltransferase möglich ist. Die Kombination mit selektiven β_2-Sympathomimetika zur inhalativen Anwendung ist ebenfalls mit keinem besonderen Risiko verbunden.

Einfluss von Tranylcypromin auf andere Arzneimittel
Die blutdrucksenkende Wirkung von Mitteln gegen zu hohen Blutdruck (z. B. Guanethidin, Methyldopa) kann durch Tranylcypromin verstärkt werden; in einzelnen Fällen kann eine Blutdrucksteigerung (mit Erregungszuständen) ausgelöst werden.

Die Wirkung von Insulin und oralen Antidiabetika kann verstärkt werden. Die Dosierung muss möglicherweise angepasst werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Nebenwirkungen von Bupropion (bzw. Amfebutamon – Mittel zur Raucherentwöhnung) wie Krampfanfälle und Erregungszustände können durch die gleichzeitige Einnahme von Tranylcypromin verstärkt werden. Diese Kombination soll daher unterbleiben.

Die Wirkung von zentral dämpfend wirkenden Arzneimitteln (Neuroleptika, Antidepressiva, Schmerzmittel, Benzodiazepine) kann bei gleichzeitiger Einnahme von Tranylcypromin verstärkt werden.

Verdachtsfälle von Wechselwirkungen häufig verordneter Antidepressiva (z. B. Citalopram, Paroxetin, Venlafaxin, Duloxetin, Amitriptylin) mit Buprenorphin deuten darauf hin, dass ein potenziell lebensbedrohliches exzitatorisches Wechselwirkungssyndrom (Serotonin-Syndrom) auch bei Komedikation von Tranylcypromin mit Buprenorphin auftreten kann (siehe Abschnitt 4.4).

Tranylcypromin ist ein spezifischer und potenter Inhibitor von Cytochrom P450 2A6 (CYP2A6). Da CYP2A6 keine oder nur eine geringe Bedeutung für die Metabolisierung der meisten Arzneimittel hat, ist das Risiko pharmakokinetischer Wechselwirkungen insgesamt gering. Tegafur ist ein Prodrug, welches überwiegend durch CYP2A6 zur aktiven Form 5-Fluorouracil metabolisiert wird. Die gleichzeitige Anwendung von Tranylcypromin Aristo mit Arzneimitteln, die Tegafur enthalten, sollte vermieden werden, da die Wirksamkeit von Tegafur herabgesetzt werden kann.

Wechselwirkungen während Operationen und zahnärztlicher Behandlungen
14 Tage vor einem planbaren operativen Eingriff unter Verwendung von Anästhetika bzw. bestimmten Schmerzmitteln sollte ein Absetzen von Tranylcypromin in Betracht gezogen werden, da über Wechselwirkungen von irreversiblen MAO-Hemmern (wie z. B. Tranylcypromin) mit Narkosemitteln berichtet wurde, die in manchen Fällen schwerwiegend waren (instabiler Kreislauf, komatöse Zustände). Pethidin, ein starkes Schmerzmittel für z. B. die postoperative Schmerztherapie, darf keinesfalls an mit Tranylcypromin Aristo behandelte Patienten verabreicht werden (siehe auch Abschnitt 4.3).
Die Möglichkeit einer Übererregung des Sympathikus ist bei mit Tranylcypromin Aristo behandelten Patienten immer gegeben.
Inhalationsnarkotika, mit Ausnahme von Ether, der nicht verwendet werden darf, beinhalten kein Zusatzrisiko, das über das von Inhalationsnarkotika für sich hinausgeht.
Die gewöhnlich niedrigen Konzentrationen von Adrenalin oder Noradrenalin in Lokalanästhetika (z. B. bei zahnärztlichen Eingriffen) oder Augentropfen stellen für mit Tranylcypromin Aristo behandelte Patienten kein besonderes Risiko dar.

Diese Wechselwirkungen gelten auch für eine nur kurzfristige Anwendung der oben genannten Arzneimittel.

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln (siehe auch Abschnitt 4.4)
Tranylcypromin führt zur Hemmung eines Enzymsystems (MAO-Hemmung), das für die Entgiftung biogener Amine, wie Tyramin, erforderlich ist. Hohe Tyraminwerte in bestimmten Nahrungsmitteln haben bei mit MAO-Hemmern behandelten Patienten zu schwerwiegenden hypertensiven Reaktionen geführt (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb sind 1 Tag vor, während und bis 14 Tage nach einer Behandlung mit Tranylcypromin besondere Diätvorschriften einzuhalten (tyraminarme Diät), um Gesundheitsstörungen in Form von Übelkeit, Kopfschmerzen und Bluthochdruck zu verhindern.

Zur Behandlung einer tyraminbedingten hypertensiven Krise siehe Abschnitt 4.9. Von der Selbstbehandlung tyraminbedingter hypertensiver Krisen mit Antihypertensiva, insbesondere schnell freisetzenden Antihypertensiva, wird aufgrund des Risikos übermäßiger hypotensiver Reaktionen, die zu einer Beeinträchtigung der Organperfusion und schwerwiegenden Komplikationen führen können, dringend abgeraten.

Die Patienten müssen sich vollwertig und vielseitig ernähren. Alle Nahrungsmittel sind so frisch als möglich zu verwenden und nicht oder unvollständig gegarte Speisen sind am Tag der Zubereitung zu verzehren. Geöffnete Halbkonserven sowie aufgetaute Feinfrosterzeugnisse sind unverzüglich zu verbrauchen. Angebrochene Vollkonserven oder vollständig gegarte Speisen sind bei 4 °C im Kühlschrank maximal 48 Stunden bis zum Verzehr aufzubewahren.

Unabhängig von der Dosis des MAO-Hemmers sind Nahrungsmittel mit einem hohen Gehalt an Tyramin (z. B. luftgetrocknetes, fermentiertes oder gereiftes Fleisch, Wurstwaren, Salami, Fisch oder

Geflügel, reifer Käse, Saubohnen mit Hülsen, Fischsaucen, alle fermentierten Sojaprodukte, Hefeextrakt, fermentierte Getränke, wie Bier und Wein) 1 Tag vor, während und bis 14 Tage nach einer Behandlung mit Tranylcypromin zu vermeiden.

Die Wirkung von Alkohol kann bei gleichzeitiger Einnahme von Tranylcypromin verstärkt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine oder begrenzte Daten für die Verwendung von Tranylcypromin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität sind unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Negative Auswirkungen von Tranylcypromin in der Schwangerschaft sind aufgrund eines häufig vorgefundenen Hypertonus und verminderter Plazentaperfusion möglich. Tranylcypromin soll daher im ersten Trimenon der Schwangerschaft nicht und im zweiten und dritten Trimenon nur bei zwingender Indikation angewendet werden.
Falls Tranylcypromin einer Patientin im reproduktionsfähigen Alter verschrieben wird, ist diese darauf hinzuweisen, sich unverzüglich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen, wenn sie schwanger wird, wenn sie schwanger zu werden wünscht oder eine Schwangerschaft vermutet, damit sie rechtzeitig auf ein anderes Arzneimittel umgestellt werden kann.

Stillzeit
Tranylcypromin wird beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden. Die Auswirkung auf Neugeborene/Säuglinge ist unbekannt. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.
Daher soll Tranylcypromin nicht während der Stillzeit eingenommen werden. Während der Therapie mit Tranylcypromin soll abgestillt werden.

Fertilität
Es liegen keine Daten zu Auswirkungen auf die Fertilität vor (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tranylcypromin hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
Dies gilt in verstärktem Maße bei Zufuhr von Alkohol bzw. in Kombination mit anderen auf das Zentralnervensystem wirkenden Substanzen. Daher sollen Patienten zu Behandlungsbeginn nicht Auto oder andere Fahrzeuge fahren, keine elektrischen Werkzeuge und Maschinen bedienen oder andere potenziell gefährliche Arbeiten ausführen. Das weitere Vorgehen hängt daher von der individuellen Reaktionsfähigkeit des einzelnen Patienten im Verlauf der Behandlung ab.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeiten von Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:
Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Bei Auftreten einer manischen Verstimmung ist Tranylcypromin Aristo sofort abzusetzen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Mit folgenden Nebenwirkungen ist, besonders zu Beginn der Behandlung, sehr häufig zu rechnen:
Schlafstörungen, Hypotonie, Orthostase-Reaktionen (orthostatische Dysregulation).

System-Organ-Klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Anämien, Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose, Thrombopenie		
Psychiatrische Erkrankungen		Angst-zustände, Agitiertheit, Unruhe		psychische Abhängigkeit, Halluzinationen, Verwirrtheit		suizidale Gedanken, suizidales Verhalten
Erkrankungen des Nervensystems	Schlaf-losigkeit, Schlaf-störungen	Schwindel-gefühl, Mundtrockenheit, Fatigue		Krampfanfälle, Polyneuropathien		Zittern, Benommenheit, Schwindel
Augen-erkrankungen				Akkommodationsstörungen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						Tinnitus
Herz-erkrankungen		Herzklopfen				
Gefäß-erkrankungen	Hypotonie, Orthostase-Reaktion (orthostatische Dysregulation)	Hypertonie	hypertensive Krisen, die mit Tachykardie, Gesichtsröt-ung, Kopfschmerz-en (insbesondere Hinterhauptkopfschmerzen), Nackensteifigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Lichtscheu einhergehen können. Sie können in Einzelfällen, insbesondere bei Nichtbeacht-ung der diätetischen Auflagen (siehe	Ödeme		

			Abschnitt 4.4) oder bei medikamentösen Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5), zu intrakraniellen Blutungen führen.			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				Obstipation, Diarrhoe		Übelkeit mit oder ohne Erbrechen, unspezifische Magen-Darm-Beschwerden
Leber- und Gallenerkrankungen				Leberfunktionsstörungen, Anstieg der Leberenzymaktivität		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				Schwitzen, allergische Hautausschläge	Haarausfall	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				Muskelspasmen, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen		Muskelzuckungen
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege					verminderte Harnbildung, die dem Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion entspricht	Dysurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Anorgasmie, erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörungen		

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme, Schwäche		Hyperthermie		Brustschmerzen, Kältegefühl, Fatigue

* Fälle von suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten während der Therapie mit Tranylcypromin oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Tranylcypromin zeichnet sich durch eine signifikante akute Toxizität aus.

a) Symptome der Intoxikation
Lebensbedrohende Symptome einer Intoxikation mit Tranylcypromin betreffen das zentrale Nervensystem (Verwirrung, Übererregung bis zu Krampfanfällen, Bewusstseinseintrübungen bis zum Koma, dabei Fieberzustände, Hyperthermie), die Atemfunktion (bis zum Atemstillstand) und das Herz-Kreislauf-System (schwere Blutdruckschwankungen, Erregungsleitungsstörungen) sowie die Muskulatur (schwere Muskelkrämpfe). Die Symptome können unter Umständen erst mehrere Stunden nach der Einnahme der Überdosis auftreten.

b) Therapie der Intoxikation
Die Behandlung einer Intoxikation mit Tranylcypromin muss unter intensivmedizinischen Bedingungen erfolgen. Neben sorgfältiger Kontrolle von Puls, Blutdruck, Atmung und Temperatur muss die Möglichkeit der Beatmung gegeben sein.

Wegen der raschen Resorption sind resorptionsverhindernde Maßnahmen (Magenspülung, Gabe von Aktivkohle) bei Monointoxikationen nur in früh erkannten Fällen sinnvoll. Grundsätzlich sollte immer an die Möglichkeit einer Mehrfachintoxikation gedacht werden. Hämodialyse und Hämoperfusion sind nur innerhalb der ersten Stunden nach Einnahme indiziert und auch dann nur von unsicherem Wert. Eine Ansäuerung des Harns (z. B. durch die Gabe von Ammoniumchlorid) kann zwar zu einer erhöhten Ausscheidung von Tranylcypromin führen, zu beachten ist jedoch, dass die Elimination von Tranylcypromin keinen Einfluss auf die Symptome hat, da die Monoaminooxidase irreversibel gehemmt ist. Die Auswirkungen der Überdosierung müssen bis zur Neusynthese der Monoaminooxidase symptomatisch behandelt werden.

Die medikamentöse Therapie der einzelnen Symptome richtet sich nach dem klinischen Verlauf der Intoxikation.

Bei hypertensiven Krisen (z. B. akute Blutdruckerhöhung über 180/100 mmHg) sind übliche perorale oder parenterale Antihypertensiva indiziert.

Tyraminbedingte hypertensive Krisen werden bei einer angepassten Umgebung kontinuierlicher medizinischer Überwachung wie andere hypertensive Krisen behandelt.

Eine lebensbedrohliche Hypotension sollte bevorzugt mit Noradrenalin (Dauerinfusion) behandelt werden. Eine sorgfältige Blutdruckkontrolle ist dabei erforderlich.

Bei schwerer Erregung und/oder ausgeprägtem Rigor der Skelettmuskulatur werden Benzodiazepine empfohlen.

Bei schweren Muskelkrämpfen können eine Muskelrelaxation mit nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien (Pancuronium, Vecuronium) und eine kontrollierte Beatmung notwendig werden.

Wenn möglich, da nur als orale Darreichungsform verfügbar, kann bei Serotonin-Syndrom Cyproheptadin zur 5-HT-Blockade versucht werden.

Chlorpromazin kann bei Serotonin-Syndrom ebenfalls zur 5-HT-Blockade und bei agitierten Zuständen versucht werden, es sind dabei aber die Risiken einer möglichen Senkung der Krampfschwelle, Hemmung des Schwitzens, Blutdruckabfall und Dystonie zu bedenken.

Bei Hyperpyrexie ist eine Behandlung notwendig, sobald die Temperatur 40 °C erreicht. In diesem Fall sind die üblichen intensivmedizinischen Maßnahmen (energische Kühlung, z. B. Körper-Eis-Packungen, Behandlung einer Azidose, ggf. Digitalisierung, Kortikoidgabe) zu ergreifen. Bei den seltenen extrapyramidal-motorischen Störungen sind Anticholinergika (z. B. Biperiden) anzuwenden.

Die Behandlung eines schwerwiegenden Serotonin-Syndroms aufgrund Wechselwirkungen mit serotonergen Pharmaka entspricht der Therapie der Monointoxikation.

Eine sorgfältige Blutdruckkontrolle ist zwingend geboten. Der Patient ist für wenigstens eine Woche nach Einnahme der Überdosis sorgfältig zu überwachen, da Überdosierungserscheinungen verzögert eintreten oder lange anhalten können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva, Monoaminooxidasehemmer, nichtselektiv
ATC-Code: N06AF04

Tranylcypromin gehört zur Gruppe der irreversiblen und nichtselektiven Monoaminooxidase-(MAO)-Hemmstoffe ohne Hydrazinstruktur. Es hat einen schnell einsetzenden (innerhalb von 2 – 8 Tagen), stark antriebssteigernden und psychomotorisch aktivierenden Effekt, während sich die stimmungsaufhellende und antidepressive Wirkung langsamer entwickelt (ca. 3 – 5 Wochen).

Der Mechanismus der antidepressiven Wirkung ist nicht vollständig geklärt. Durch die innerhalb von zwei Stunden nach Verabreichung einsetzende nichtselektive Hemmung der MAO-A und -B wird die intrazelluläre und intraneurale Inaktivierung biogener Amine wie Serotonin, Noradrenalin und Dopamin verhindert. Dadurch steht eine größere Transmittermenge im ZNS zur Verfügung. Obwohl Tranylcypromin und seine Metabolite innerhalb von 24 Stunden nach der letzten Einnahme vollständig ausgeschieden werden, dauert es aufgrund der irreversiblen MAO-Hemmung 3 bis 5 Tage bis zur Wiederherstellung der vollen Enzymaktivität der Monoaminooxidase.

Längerfristig verringert sich die Dichte von β-Adrenozeptoren und serotonergen 5-HT_2-Rezeptoren.

Tranylcypromin ist ein Racemat aus (-)- und (+)-Isomeren: das (+)-Isomer besitzt eine stärkere Hemmwirkung auf die Monoaminooxidase, das (-)-Isomer kann zusätzlich die Noradrenalin-Wiederaufnahme hemmen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Tranylcypromin wird nach oraler Anwendung schnell resorbiert. Maximale Plasmaspiegel sind 0,5 bis 3,5 h nach Einnahme oraler Darreichungsformen zu erwarten. Für Patienten mit langfristiger Tranylcypromin-Einnahme wurde nach einer Einmaldosis von 20 mg Tranylcypromin ein maximaler Plasmaspiegel von im Mittel 112 ng/ml 2 h nach Einnahme gemessen.

Verteilung
Es kann ein Verteilungsvolumen von 1,1 – 5,7 l/kg Körpergewicht angenommen werden. Es ist bekannt, dass Tranylcypromin in die Muttermilch übergeht. Erkenntnisse über den Effekt auf den fetalen Kreislauf sind nicht bekannt.

Biotransformation
Primäre Produkte einer hepatischen Biotransformation sind p-Hydroxytranylcypromin und N-Acetyltranylcypromin. Nur etwa 4 % der Dosis sind als unverändertes Tranylcypromin im Urin enthalten. Auch nach Verabreichung hoher Dosen wurde beim Menschen kein Amphetamin als Metabolit im Urin oder Plasma gefunden.

Elimination
Eine Halbwertszeit von ca. 2,5 h wurde in einer Untersuchung mit depressiven Patienten nach einer Einmaldosis von 20 mg Tranylcypromin gefunden. Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil in Form von Metaboliten (Hippursäure und Benzoesäure) über die Galle und hauptsächlich die Niere. Die renale Tranylcypromin-Ausscheidung ist stark vom pH-Wert abhängig, niedrige pH-Werte begünstigen die Ausscheidung.

Stereoselektivität
Die Plasmakonzentration des (-)-Isomeren übersteigt bei einer ersten Dosis diejenige des (+)-Isomeren. Während wiederholter Anwendung von Tranylcypromin sind die Plasmakonzentrationen der beiden Isomere etwa gleich. Maximale Blutspiegel werden in der Regel 0,5 bis 3,5 Stunden nach Verabreichung erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die akute Toxizität von Tranylcypromin (relativ zur Tagesdosis bei Anwendung am Menschen) ist vergleichbar mit jener der trizyklischen Antidepressiva. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Daten zu Auswirkungen auf die Fertilität, zur Embryo-/Fetotoxizität und Peri-/Postnataltoxizität von Tranylcypromin vor.

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen: In elektrophysiologischen und tierexperimentellen Studien zur zentralen Stimulation wurden Amphetamin-ähnliche Effekte beschrieben. Dabei unterscheidet sich aber insgesamt das pharmakologisch-stimulierende Profil von Tranylcypromin und Amphetamin. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auftraten und als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren wie folgt: Bei Gabe von hohen Einzeldosen Tranylcypromin sowie bei moderaten Dosen über Monate (ca. ein Viertel der Lebenszeit) war Natrium im Urin von Versuchstieren erhöht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug
Polyvinylalkohol
Macrogol 3350
Titandioxid
Talkum (Ph. Eur.)
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (PVC/PE/ACLAR-Folie mit kindersicherer Aluminiumfolie oder PVC/PVDC-Folie mit kindersicherer Aluminiumfolie) mit 30, 45, 50, 60, 90 oder 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8–10
13435 Berlin
Deutschland
Tel.: +49 30 71094-4200
Fax: +49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 135394

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Februar 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. Juli 2018

10. STAND DER INFORMATION

12/2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten