

1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUKTKENMERKEN
20 PAGINA'S

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Maprotiline HCl ratiopharm 25 mg, tabletten
Maprotiline HCl ratiopharm 50 mg, tabletten
Maprotiline HCl ratiopharm 75 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het werkzame bestanddeel is maprotilinehydrochloride. Elke tablet bevat 25 mg, 50 mg of 75 mg maprotilinehydrochloride.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Maprotiline HCl ratiopharm 25 mg: zachtgele, biconvexe filmomhulde tablet met de inscriptie "MA 25" inscriptie aan één zijde.

Maprotiline HCl ratiopharm 50 mg: zachtgele, biconvexe filmomhulde tablet met de inscriptie "MA 50" aan één zijde.

Maprotiline HCl ratiopharm 75 mg: bruine, biconvexe filmomhulde tablet met de inscriptie "MA 75" en een breukgleuf aan één zijde.

De 75 mg tablet kan verdeeld worden in twee gelijke helften. De breukgleuf is alleen aanwezig om de tablet makkelijk te kunnen breken ter vergemakkelijking van het doorslikken en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Episode van depressies in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Gedurende de behandeling met Maprotiline HCl ratiopharm moet de patiënt onder medische controle blijven.

De gebruikelijke dosering is:

Het aanbevolen doseringsbereik ligt tussen 75 mg en 150 mg per dag. Afhankelijk van de ernst van de symptomen, de respons van tolerantie van de patiënt, kan worden begonnen met een dosering van 25 mg (één- tot driemaal daags) of 75 mg (éénmaal daags), waarna geleidelijk tot de effectieve dosering kan worden getitreerd. Dagelijkse dosering boven 150 mg worden niet aanbevolen.

Het doseringsschema dient individueel te worden bepaald en aan de toestand van de patiënt te worden aangepast. Zo kan men bijvoorbeeld de dosis, die 's avonds wordt ingenomen, verhogen en daarbij de doses overdag verlagen, of men kan slechts één dosis per dag (bij voorkeur 's avonds) toedienen. Nadat de symptomen duidelijk zijn verminderd, kan worden getracht, de behandeling met gereduceerde doses voort te zetten. Indien de symptomen daarna toch weer toenemen, moet de dosis echter direct weer tot het oorspronkelijke niveau worden verhoogd. Men dient er naar te streven, het therapeutische effect met zo laag mogelijke doses en met een langzame toename van de dosering te bereiken. Dit geldt vooral voor de behandeling van opgroeiende of oudere depressieve patiënten met een instabiel vegetatief zenuwstelsel, omdat deze beide patiëntengroepen in het algemeen sterker eerder bijwerkingen ondervinden.

De tabletten moeten met voldoende vloeistof heel worden doorgeslikt (niet stukbijten).

Ouderen (>60 jaar)

In het algemeen worden lagere doseringen aanbevolen. Aanvankelijk 10 mg driemaal daags of 25 mg éénmaal daags. Indien nodig, dient de dosering geleidelijk met kleine stapjes te worden verhoogd tot 25 mg driemaal daags of 75 mg éénmaal daags, afhankelijk van de tolerantie en response.

Kinderen en adolescenten (<18 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van Maprotiline HCl ratiopharm bij kinderen en adolescenten is niet vastgesteld. Gebruik bij deze leeftijdscategorie wordt daarom niet aanbevolen.

Stopzetting van de behandeling

Abrupte stopzetting of abrupte dosisreductie dient te worden vermeden in verband met mogelijke bijwerkingen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

4.3 Contra-indicaties

Dit geneesmiddel dient onder volgende omstandigheden niet te worden gebruikt:

- Overgevoeligheid voor maprotilinehydrochloride of voor één van de andere bestanddelen

- (Kruis)overgevoeligheid voor tri- en tetracyclische antidepressiva
- Acut myocardinfarct
- Hartgeleidingsstoornissen, inclusief Lange-QT-Syndroom (LQTS)
- Gelijktijdige of recente (minder dan 2 weken voorafgaande aan de behandeling) behandeling met MAO-remmers (zie rubriek 4.5)
- Tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dit geneesmiddel dient onder de volgende omstandigheden alleen te worden gebruikt na zorgvuldige afweging van de voordelen en de risico's en wanneer geschikte voorzorgsmaatregelen zijn genomen:

- Prostaathypertrofie zonder urineretentie
- Hematopoëtische stoornissen
- Epilepsie en verlaagde convulsiedrempel (bijv. bij hersenbeschadiging met diverse oorzaken, alcoholisme)
- Gelijktijdige cardiovasculaire zwakte
- Ernstig verstoorde lever- en nierfunctie
- Metabole aandoeningen, zoals hyperthyreoïdie en diabetes mellitus.
- Nauwekamerhoekglaucoom of urineretentie (bijv. tengevolge van prostaataandoening)
- Acute vergiftiging met alcohol of hypnotica, psychoactieve geneesmiddelen en opioïden
- Acute manie of delirium
- Pylorusstenose
- Paralytische ileus
- Ernstige, onbehandelde stoornissen van de bloeddrukregulatie.

De volgende controlemaatregelen dienen te worden uitgevoerd bij bepaalde risicogroepen:

- Bij patiënten met hartaandoeningen en ouderen dient, vooral tijdens hoog gedoseerde, langdurige maprotiline behandeling, regelmatige controle van de hartfunctie en ECG te worden uitgevoerd
- Bij patiënten met de neiging tot orthostatische hypotensie dient de bloeddruk regelmatig te worden gecontroleerd
- Glucosetolerantie en bloedglucosewaarden kunnen veranderen tijdens antidepressieve behandeling, zodat regelmatige controle nodig is van de bloedglucosewaarden bij diabetespatiënten.

Voorzichtig doseren evenals regelmatig en strenge controle is noodzakelijk bij:

Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

Vanwege een gebrek aan ervaring bij deze leeftijdsgroep, dient maprotiline niet te worden gebruikt voor de behandeling van depressie bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Studies bij depressie in deze leeftijdsgroep lieten geen gunstig effect zien voor de therapeutische klasse van tricyclische antidepressiva. Studies met andere klassen antidepressiva (SSRI's en SNSI's) hebben een risico op suïcide neigingen, zelfbeschadiging en vijandigheid aangetoond dat was gerelateerd aan deze stoffen. Dit risico kan niet worden uitgesloten voor maprotilinehydrochloride. Ook is maprotilinehydrochloride geassocieerd met het risico op cardiovasculaire bijwerkingen in alle leeftijdsgroepen. Daarnaast ontbreken lange-termijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling (zie rubrieken 4.8 en 4.9).

Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Het is algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan 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 zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen 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 hoog-risico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Familie en thuisverzorgers van patiënten, die behandeld worden met antidepressiva, dienen gewezen te worden op de noodzaak om nauwlettend toezicht te houden op deze patiënten voor het ontstaan van andere psychiatrische symptomen (zie rubriek 4.8), alsmede van suïcidale neigingen en dergelijke symptomen onmiddellijk te melden zijn aan de zorgverleners.

Om het risico op overdosering te reduceren, dient Maprotiline HCl ratiopharm in een zo beperkt mogelijke hoeveelheid overeenkomend met een juiste behandeling van de patiënt, aan de patiënt te worden meegegeven.

Convulsies

Tijdens behandeling met maprotilinehydrochloride zijn aanvallen bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van epilepsie waargenomen.

Hyperthyreoïdie

Bij patiënten met hyperthyreoïdie kunnen bijwerkingen van maprotilinehydrochloride op het cardiovasculaire systeem worden verergerd (zie ook rubriek 4.5).

Antiarritmica

Antiarritmica, zoals kinidine en propafenon zijn sterke remmers van CYP2D6 en dienen niet in combinatie met Maprotiline HCl ratiopharm gebruikt te worden. De anticholinerge effecten van kinidine kunnen dosisgerelateerd synergisme met Maprotiline HCl ratiopharm veroorzaken (zie rubriek 4.5)

Lever- of nierinsufficiëntie

Regelmatige controle van lever- en nierfunctie wordt geadviseerd tijdens langdurige behandeling met Maprotiline HCl ratiopharm.

Urineretentie

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van urineretentie en in het bijzonder prostaathypertrofie is voorzichtigheid geboden.

Hartaandoeningen

Er bestaat voor tricyclische en tetracyclische antidepressiva een verhoogd risico op QT-interval verlenging en torsade de pointes. Ventrikeltachycardie, ventrikelfibrillaties en torsade de pointes zijn zeer zelden gemeld bij patiënten die behandeld werden met Maprotiline HCl ratiopharm; enkele van deze gevallen waren fataal. Voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten en bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, waaronder een anamnese met aritmieën, ischemische hartziekte en/of een myocardinfarct (in verband met inductie van aritmieën), alsmede bij cardiovasculaire insufficiëntie, atrioventriculair blok (graad I tot III), geleidingsstoornissen, angina pectoris en verlenging van de geleidingstijd e.d. De cardiovasculaire functie en ECG dienen te worden gevolgd in alle genoemde gevallen.

Hypotensie

Vóór het begin van de behandeling is het aan te bevelen, de bloeddruk van de patiënt te controleren, omdat personen met een te lage bloeddruk of een labiele circulatie op dit geneesmiddel met een bloeddrukdaling kunnen reageren. Bij patiënten die gevoelig zijn voor het krijgen van orthostatische hypotensie moet geregeld de bloeddruk gecontroleerd worden.

Hyperthyreoïdie

Bij patiënten met hyperthyreoïdie of in geval van een gelijktijdige behandeling met thyroïdhormoon bevattende preparaten kan over het algemeen een verergering van cardiale bijwerkingen verwacht worden tengevolge van de anticholinerge werking.

Verhoogde intraoculaire druk

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van verhoogde intraoculaire druk dient voorzichtigheid te worden geboden.

Cariës

Bij langdurige behandeling met antidepressiva wordt vaker tandcariës waargenomen. Gebitscontroles dienen hierom regelmatig plaats te vinden bij langdurige therapie.

Andere psychiatrische stoornissen

Er moet rekening gehouden worden met een mogelijke verergering van psychotische symptomen wanneer antidepressiva worden toegepast bij patiënten met schizofrenie of andere psychotische stoornissen. Paranoïde gedachten kunnen worden geïntensiveerd. Wanneer de depressieve fase van een manisch-depressieve psychose wordt behandeld, kan deze overgaan in een manische fase. Dit is mogelijk bij patiënten met bipolaire affectieve stoornissen. Indien zich zulke gevallen bij Maprotiline HCl ratiopharm voordoen, kan het nodig zijn, de dosis daarvan te verminderen of de behandeling er mee te staken en tevens een antipsychoticum toe te dienen. Comedicatie met antipsychotica (bijvoorbeeld fenothiazines, risperidon) kan resulteren in een toename van de maprotilinehydrochloride plasmaspiegel, convulsies en een verlaging van de convulsiedrempel (zie rubriek 4.5). Gelijktijdig gebruik met de CYP2D6-remmer thioridazine kan ernstige hartaritmieën veroorzaken. Aanspassing van de dosering kan om die reden noodzakelijk zijn.

Bij ontvankelijke en oudere patiënten kunnen tricyclische antidepressiva en het tetracyclische antidepressivum maprotilinehydrochloride vooral 's nachts delier teweegbrengen.

Hypoglykemie

Men dient rekening te houden met de mogelijkheid van het optreden van hypoglykemie bij patiënten die Maprotiline HCl ratiopharm gebruiken en tegelijkertijd orale sulfonylureumpreparaten of insuline. Omdat de glucosetolerantie en bloedglucosespiegels kunnen veranderen gedurende de behandeling met antidepressiva, dienen diabetici hun bloedglucosewaarden zorgvuldig te controleren. Met name wanneer behandeling met Maprotiline HCl ratiopharm wordt geïnitieerd of gestopt (zie rubriek 4.5).

Bloedbeeld

Indien zich koorts, keelpijn en andere symptomen van influenza in de eerste weken of na langdurige behandeling voordoen, is aanbevolen het bloedbeeld te controleren in verband met een mogelijke agranulocytose.

Ouderen

Oudere patiënten zijn vaak gevoeliger voor antidepressiva; in het bijzonder komen cardiovasculaire (orthostatische hypotensie) en anticholinerge bijwerkingen voor. Verder moet men bedacht zijn op neurologische en psychiatrische reacties.

Convulsies

In geïsoleerde gevallen is melding gemaakt van epileptische aanvallen tijdens de behandeling met therapeutische doses Maprotiline HCl ratiopharm bij patiënten die voordien geen aanvallen vertoonden.

Gecombineerde therapie met elektroconvulsieve therapie gebiedt zorgvuldige supervisie.

Paralytische ileus

Tricyclische antidepressiva kunnen, vooral bij oudere en gehospitaliseerde patiënten, een verergering geven van een paralytische ileus. Bij het optreden van obstipatie moet een geschikte behandeling toegepast worden.

Dragen van contactlenzen

Verminderde productie van traanvocht en een relatieve ophoping van slijmafscheiding, veroorzaakt door de anticholinergische eigenschappen van tricyclische antidepressiva, kan een beschadiging van het corneale epitheel veroorzaken bij patiënten die contactlenzen dragen.

Anesthesie

Voordat algehele of lokale anesthesie wordt toegepast, moet de anesthesist op de hoogte worden gebracht van het feit dat de patiënt Maprotiline HCl ratiopharm gebruikt.

Serotonine syndroom

In verband met het risico op serotonerge toxiciteit, wordt naleving van de aanbevolen dosering geadviseerd. Het serotonine syndroom, met symptomen zoals hyperpyrexie, myoclonus, agitatie, toevallen, delirium en coma, kan mogelijk optreden, indien maprotiline tegelijkertijd wordt toegediend met serotonerge middelen zoals SSRI's, SNRI's, tricyclische antidepressiva of lithium (zie rubriek 4.5).

Lactose

Maprotiline HCl ratiopharm tabletten bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Staken van de behandeling

Hoewel antidepressiva niet verslavend zijn, kan abrupt afbreken van de behandeling of reduceren van de dosis na langdurige toediening o.a. misselijkheid, hoofdpijn en malaise teweeg brengen. Wanneer de beslissing is genomen om de behandeling met Maprotiline HCl

ratiopharm stop te zetten, dient de medicatie zo snel mogelijk verminderd te worden, maar wel met de wetenschap dat abrupt afbreken van de behandeling gepaard kan gaan met bepaalde symptomen (zie rubriek 4.8 voor een beschrijving van de risico's bij stopzetting van de behandeling met Maprotiline HCl ratiopharm).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van CYP2D6 remmers kan resulteren in een toename van de maprotilinehydrochloride concentratie; een toename tot ~3,5-maal in patiënten met een fenotype voor extensieve metabolisatie van debrisoquine, waardoor deze patiënten overschakelen op een traag metabolisme (zie rubriek 5.2).

Centraal zenuwstelsel dempende middelen

Patiënten die Maprotiline HCl ratiopharm gebruiken, moeten gewaarschuwd worden dat hun reactie op alcohol, barbituraten en andere centraal zenuwstelsel dempende middelen versterkt kan zijn.

Maprotiline HCl ratiopharm mag niet worden toegepast in gevallen van acute vergiftiging met alcohol, hypnotica, analgetica of psychotropica. Een eventueel reeds plaatsvindende therapie moet in die gevallen worden beëindigd.

Klasse I- en III- antiaritmica, bèta-blokkers, calciumantagonisten

Antiaritmica, welke sterke remmers zijn van CYP2D6, zoals kinidine en propafenon, dienen niet in combinatie met Maprotiline HCl ratiopharm gebruikt te worden. Het anticholinerge effect van kinidine kan resulteren in een dosisgerelateerd synergisme met Maprotiline HCl ratiopharm (zie rubriek 4.4).

Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met antiaritmica van de klasse IA (kinidine, hydrokinidine, disopyramide, procainamide) en III (amiodaron, sotalol), bèta-receptor blokkerende sympatholytica of calciumantagonisten (calciuminstroomblokkerende middelen, met name verapamil) vanwege een potentiërend effect op de AV-geleidingstijd en negatieve inotropie. Klasse IA- en III- antiaritmica kunnen een vertragend effect op de QT-tijd hebben (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik van bèta-blokkers, welke het CYP2D6 remmen, zoals propranolol, kan een toename van de maprotilinehydrochloride plasmaconcentratie veroorzaken. In dergelijke gevallen, wordt controle van de plasmaconcentraties en doseringsaanpassing aanbevolen. Omdat Maprotiline HCl ratiopharm de bloeddrukverlagende werking van antiadrenergica, zoals guanethidine, kan verminderen of opheffen, en het centraal sederende effect van reserpine of methyldopa kan versterken, moet een antihypertensivum met een ander werkingsprincipe gekozen worden, indien behalve een behandeling met Maprotiline HCl ratiopharm tevens een antihypertensieve therapie moet plaatsvinden. Voorbeelden van geschikte antihypertensiva zijn diuretica, vasodilatoren of bèta-blokkers, die geen intensieve biotransformatie ondergaan. Uiteraard moet de bloeddruk van de patiënt bij zo'n gelijktijdige therapie zorgvuldig gecontroleerd worden.

Er kan een verminderd effect van antihypertensiva zoals guanethidine of clonidine optreden met het risico op rebound hypertensie bij patiënten die behandeld worden met clonidine.

Het plotseling staken van een behandeling met Maprotiline HCl ratiopharm kan resulteren in een ernstige hypotensie.

MAO-remmers

Gelijktijdig gebruik van Maprotiline HCl ratiopharm en monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers), welke *in vivo* sterke CYP2D6 remmers zijn (bijvoorbeeld moclobemide), is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Maprotiline HCl ratiopharm mag niet eerder toegepast worden dan 14 dagen na het staken van het gebruik MAO-remmers om het risico te vermijden op ernstige bijwerkingen zoals excitatie, hyperpyrexie, tremor, ernstige schommelingen in de bloeddruk, gegeneraliseerde klonische aanvallen, delier, coma en mogelijk dood.

Omgekeerd moet dezelfde voorzichtigheid worden betracht bij de toepassing van een MAO-remmer na een voorafgaande behandeling met Maprotiline HCl ratiopharm. In beide gevallen moet Maprotiline HCl ratiopharm of de MAO-remmer aanvankelijk in kleine doses gegeven worden, die men geleidelijk laat toenemen, terwijl men het effect daarvan zorgvuldig controleert tot de therapeutische werking optreedt.

Sympathomimetica

Maprotiline HCl ratiopharm kan de cardiovasculaire effecten van sympathicomimetica zoals noradrenaline, adrenaline, isoprenaline, efedrine en fenylefrine evenals neusdruppels en lokale anesthetica (bijvoorbeeld zoals die worden gebruikt in de tandheelkunde) versterken. Bij het gebruik van deze middelen is een zorgvuldige controle van bloeddruk en hartritme en een nauwkeurige dosisaanpassing vereist.

Anticholinergica

Maprotiline HCl ratiopharm kan de effecten van anticholinergica (bijvoorbeeld fenothiazines, antiparkinsonmiddelen, atropine, biperideen, antihistaminica) op de pupillen, het centraal zenuwstelsel (met name delier), de darmen en de blaas versterken.

Antipsychotica

Gelijktijdige toediening van Maprotiline HCl ratiopharm en antipsychotica (bijvoorbeeld fenothiazines, risperidon) kan leiden tot verhoogde maprotilinehydrochloride plasmaconcentraties, verlaging van de convulsiedrempel en convulsies (zie rubriek 4.4). Combinatie met de CYP2D6 remmer thioridazine kan leiden tot ernstige hartaritmieën. Aanpassing van de dosering kan om die reden noodzakelijk zijn.

Benzodiazepines

Combinatie van Maprotiline HCl ratiopharm en benzodiazepines kan tot een versterkte sedatie leiden.

Gelijktijdige behandeling met fenothiazinederivaten en plotselinge dosisvermindering van benzodiazepines kunnen tot een verhoogd risico op convulsies leiden.

Anticoagulantia

Sommige tricyclische antidepressiva kunnen het anticoagulerende effect van cumarine versterken, waarschijnlijk door inhiberen van het metabolisme of afname van de darmmotiliteit. Er is geen aanwijzing voor het vermogen van Maprotiline HCl ratiopharm om het metabolisme van anticoagulantia, zoals warfarine (actieve S-enantiomeer, die geklaard wordt door CYP2D6) te remmen, maar zorgvuldige controle van het protrombine wordt aangeraden. Indien nodig, moet de dosis van het anticoagulant aangepast worden.

Bloedglucoseverlagende middelen

Gelijktijdig gebruik van Maprotiline HCl ratiopharm en sulfonyleureumderivaten of insuline kan het hypoglycemisch effect van deze stoffen versterken. Diabetici moeten de bloedglucosewaarde goed controleren wanneer een behandeling met Maprotiline HCl ratiopharm gestart of onderbroken wordt (zie rubriek 4.4).

Methylfenidaat

Methylfenidaat kan de plasmaconcentraties van tricyclische antidepressiva verhogen en hun effect versterken. Aanpassing van de dosering kan om die reden noodzakelijk zijn.

Selectieve serotonineheropnameremmers

Gelijktijdig gebruik van Maprotiline HCl ratiopharm en selectieve serotonineheropnameremmers, welke CYP2D6 remmen, zoals fluoxetine, fluvoxamine (welke ook een remmer is van CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 en CYP1A2), paroxetine, sertraline of citalopram, kan resulteren in een sterk verhoogde maprotilinehydrochloride plasmaconcentratie met corresponderende bijwerkingen. Door de lange halfwaardetijd van fluoxetine en fluvoxamine kan dit effect langer aanhouden. Aanpassing van de dosering kan om die reden noodzakelijk zijn.

Histamine-2-receptorantagonisten

Hoewel dit nog niet gerapporteerd is voor maprotilinehydrochloride, is het bekend, dat een gelijktijdige toediening van de histamine-2-receptorantagonist, cimetidine (een remmer van verscheidene P450 enzymen, waaronder CYP2D6 en CYP3A4) het metabolisme van diverse tricyclische antidepressiva remt, wat leidt tot een verhoging van de plasmaconcentratie van de tricyclische antidepressiva en als gevolg daarvan een toename in bijwerkingen (bijvoorbeeld zeer droge mond, gezichtsstoornissen). Om die reden kan het noodzakelijk zijn om de dosering van Maprotiline HCl ratiopharm te verminderen, wanneer gelijktijdig gebruikt met cimetidine.

Effect van cytochroom P450 induceerders op het maprotilinehydrochloride metabolisme

Maprotilinehydrochloride wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP2D6 en in zekere mate door CYP1A2. CYP2D6 blijkt niet induceerbaar te zijn, maar gelijktijdige toediening van producten, waarvan bekend is dat zij CYP1A2 induceren, kan de vorming van desmethylmaprotiline vergroten. Men verwacht niet dat het totale farmacodynamische effect verminderd zal zijn, aangezien deze metaboliet actief is. Desondanks kan de inductie van enzymen, die nog geïdentificeerd moeten worden in de de-activering van maprotilinehydrochloride en desmethylmaprotiline (bijvoorbeeld cytochroom P450 enzymen of fase II enzymen), de klaring van de actieve componenten bespoedigen en de werkzaamheid van Maprotiline HCl ratiopharm doen afnemen. Aanpassing van de Maprotiline HCl ratiopharm dosering kan nodig zijn, wanneer gelijktijdig toegediend met producten die de cytochroom P450 enzymen induceren; in het bijzonder die enzymen, die met name betrokken zijn bij het metabolisme van tricyclische antidepressiva, zoals CYP3A4, CYP2C19 en/of CYP1A2 (bijvoorbeeld rifampicine, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne).

Barbituraten

Barbituraten kunnen de bloedplasmaspiegel van maprotilinehydrochloride verlagen.

Schildklierhormoonpreparaten

Patiënten met hyperthyroidisme en patiënten die schildklierhormoonpreparaten gebruiken, kunnen ernstigere cardiovasculaire bijwerkingen ondervinden.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van deze stof in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Over de effecten bij dierproeven bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Het gebruik van maprotilinehydrochloride tijdens de zwangerschap dient te worden vermeden, tenzij het essentieel is en er geen veiliger alternatief bestaat.

Het gebruik van maprotilinehydrochloride dient in het laatste trimester geleidelijk afgebouwd te worden, mits de klinische conditie van de patiënt dit toelaat. Dit om bij de pasgeborene mogelijke effecten als dyspnoe, lethargie, prikkelbaarheid, tachycardie, hypotonie, convulsies, onrust en hypothermie te voorkomen.

Borstvoeding

Maprotilinehydrochloride gaat in de moedermelk over. Na toediening van 150 mg per dag gedurende 5 dagen is de in de moedermelk gemeten concentratie 1,3 tot 1,5 maal zo groot als die in het bloed. Het is onduidelijk wat de effecten op de zuigeling zijn. Daarom wordt het geven van borstvoeding tijdens de behandeling met maprotilinehydrochloride ontraden. Wanneer behandeling met maprotiline toch noodzakelijk is, dan dient met het geven van borstvoeding te worden gestopt.

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

Patiënten die Maprotiline HCl ratiopharm gaan gebruiken moeten gewaarschuwd worden voor het optreden van wazig zicht, duizeligheid, slaperigheid en andere op het CZS betrekking hebbende effecten (zie rubriek 4.8). Personen die in verband met hun functioneren voortdurend goed moeten kunnen waarnemen en de beschikking moeten hebben over de volledige motoriek van hun ledematen, moeten worden gewaarschuwd dat hun capaciteiten in deze beïnvloed worden door sedatie. Patiënten moeten ook gewaarschuwd worden voor het gebruik van alcohol of andere geneesmiddelen die dezelfde effecten kunnen versterken. (zie rubriek 4.5).

4.8 Bijwerkingen

Verscheidene nevenverschijnselen van maprotilinehydrochloride zijn van een lichte en voorbijgaande aard; zij treden dikwijls bij voortzetting van de therapie of na vermindering van de dosis niet meer op.

Het is vaak moeilijk om te onderscheiden, welke verschijnselen symptomen van de te behandelen depressieve toestand zijn (bijv. vermoeidheid, slaapstoornissen, agitatie, angst, obstipatie, droge mond) en welke optreden ten gevolge van het geneesmiddel.

Indien ernstige bijwerkingen optreden, bijv. van neurologische of psychiatrische aard, moet de behandeling met maprotilinehydrochloride worden gestaakt.

Oudere patiënten zijn in het bijzonder gevoelig voor anticholinerge, neurologische, psychiatrische of cardiovasculaire effecten. Metabolisme en eliminatie van geneesmiddelen kan bij deze patiënten verminderd zijn waardoor het risico op verhoogde plasmaconcentraties bij therapeutische doses groter is.

De volgende frequenties kunnen worden vermeld:

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:	$< 1/10.000$
Niet bekend:	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zeer zelden: tandcariës

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: leukopenie, agranulocytose, eosinofilie, trombocytopenie

Endocriene aandoeningen

Zeer zelden: syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: verhoogde eetlust

Psychische stoornissen

Vaak: rusteloosheid; ongerustheid; manie; hypomanie; agressie; slaapstoornissen; slapeloosheid; nachtmerries; depressie; libidostoornis
Zelden: delirium; verwardheid; hallucinaties (in het bijzonder bij geriatische patiënten); nervositeit
Zeer zelden: activatie van psychotische symptomen; depersonalisatie
Niet bekend: suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: slaperigheid; duizeligheid; hoofdpijn; tremor; myoclonus
Vaak: sedatie; geheugenstoornis; concentratieverlies; dysartie; paresthesie
Zelden: convulsies; akathisie; ataxie
Zeer zelden: dyskinesie; afwijkende coördinatie; syncope; dysgeusie

Oogaandoeningen

Vaak: wazig zien; visuele accommodatiestoornissen

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zeer zelden: tinnitus

Hartaandoeningen

Vaak: sinustachycardie; palpities
Zelden: aritmieën
Zeer zelden: prikkelgeleidingsstoornissen (bijvoorbeeld verwijding van het QRS-complex, atrioventriculair blok, PQ veranderingen); verlenging van het QT-interval; ventrikeltachycardie; ventrikelfibrillatie; torsade de pointes

Bloedvataandoeningen

Vaak: opvliegers; orthostatische hypotensie
Zeer zelden: purpura

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: allergische alveolitis (met of zonder eosinofilie); bronchospasme; neuscongestie

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: droge mond
Vaak: misselijkheid; braken; abdominale aandoeningen; constipatie
Zelden: diarree
Zeer zelden: stomatitis

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: hepatitis (met of zonder geelzucht)

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: allergische dermatitis; rash; urticaria; fotosensibiliteitsreactie; hyperhidrose
Zeer zelden: pruritus; cutane vasculitis; alopecia; erythema multiforme; syndroom van Stevens-Johnson; toxische epidermale necrolyse

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: spierzwakte

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: mictiestoornissen
Zeer zelden: urineretentie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: potentiestoornissen
Zeer zelden: borsthypertrofie; galactorroe

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: vermoeidheid
Vaak: pyrexia
Zeer zelden: oedeem (lokaal of generaliseerd)

Onderzoeken

Vaak: gewichtstoename; ECG afwijkingen (bijvoorbeeld ST- en T-golf veranderingen)
Zelden: verhoogde bloeddruk; afwijkende leverfunctietest
Zeer zelden: afwijkend elektro-encefalogram

Letsels, intoxicaties, en verrichtingencomplicaties

Zeer zelden: vallen

Ontwenningverschijnselen

Ondanks dat er geen sprake is van een verslaving, kunnen er na abrupt stoppen of reductie van de dosis de volgende symptomen optreden: misselijkheid; braken; buikpijn; diarree;

slapeloosheid; hoofdpijn; nervositeit; angst; een verergering van de onderliggende depressie of het terugkeren van de depressieve stemming (zie rubriek 4.4).

Er zijn gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met maprotilinehydrochloride of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

De verschijnselen en symptomen die wijzen op een overdosis met Maprotiline HCl ratiopharm zijn vergelijkbaar met de verschijnselen van overdosering bij tricyclische antidepressiva.

Hartafwijkingen en neurologische stoornissen zijn de voornaamste complicaties.

Verschijnselen en symptomen

De symptomen treden gewoonlijk binnen 4 uur na inname op.

De volgende verschijnselen en symptomen kunnen optreden:

Centraal zenuwstelsel: verwarring, verminderd bewustzijn, slaperigheid, stupor, coma, ataxie, rusteloosheid, agitatie, versterkte reflexen, musculaire rigiditeit en choreoathetotische bewegingen, convulsies.

Cardiovasculair systeem: hypotensie, tachycardie, aritmieën, geleidingsstoornissen, shock, hartfalen, ventrikeltachycardie, ventrikelfibrillatie, torsade de pointes, hartstilstand.

Bovendien kunnen voorkomen: ademhalingsdepressie, cyanose, braken, koorts, mydriasis, zweten en urineretentie.

Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum. Behandeling berust op behandeling van de symptomen en op ondersteunende maatregelen. Gedurende de eerste 12 uur na een mogelijke matige of ernstige intoxicatie is bewaking van het hartritme noodzakelijk; indien het ECG na 12 uur normaal is gebleven en zich geen enkel symptoom heeft voorgedaan, kan verdere monitorbewaking en observatie achterwege blijven. Doen zich wel ECG afwijkingen of symptomen voor dan blijft de patiënt uiteraard opgenomen en bewaakt.

In verband met de mogelijke ernst van de intoxicatie is opname noodzakelijk op een intensive care-afdeling.

Bij een alerte patiënt kan maagspoelen overwogen worden, mits dit betrekkelijk kort, dat wil zeggen binnen een paar uur na inname (aangezien de maagontleding vertraagd kan zijn als gevolg van het anticholinerge effect) kan worden uitgevoerd. Herhaal toedienen van geactiveerde kool en een osmotisch werkend laxans (zoals natriumsulfaat) is nuttig vanwege de enterohepatische kringloop.

De behandeling is verder symptomatisch en ondersteunend.
Cardiale aritmieën kunnen het beste worden behandeld door correctie van hypoxie en acidose, met toediening van natriumbicarbonaat.

Het gebruik van fysostigmine wordt in het algemeen afgeraden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antidepressiva, niet-selectieve monoamine-heropnameremmer, ATC code: N06A A21

Maprotiline HCl ratiopharm is een tetracyclisch antidepressivum, een niet-selectieve monoamine-heropnameremmer, die een aantal fundamentele therapeutische eigenschappen met de tricyclische antidepressiva gemeen heeft.

Maprotilinehydrochloride onderscheidt zich van de meeste tricyclische antidepressiva ook in neurobiochemisch en psycho-farmacologisch opzicht, doordat het selectief een krachtig remmend effect uitoefent op de wederopname van noradrenaline in de presynaptische neuronen van corticale structuren in het centrale zenuwstelsel. Maprotilinehydrochloride oefent nauwelijks enig remmend effect uit op de wederopname van serotonine. Maprotilinehydrochloride vertoont zwakke tot matige affiniteit voor centrale α_1 -adrenoreceptoren, een duidelijke remmende werking op histamine- H_1 -receptoren en een relatief matig anticholinerg effect.

Er wordt aangenomen, dat experimenteel aantoonbare veranderingen op lange termijn in de reactiviteit van het neuro-endocriene systeem (groeihormonen, melatonine, endorfine) en/of van bepaalde neurotransmittersystemen (noradrenaline, serotonine, GABA) een rol spelen bij het werkingsmechanisme van maprotilinehydrochloride.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na enkelvoudige orale toediening van Maprotiline HCl ratiopharm tabletten wordt de werkzame stof langzaam, maar volledig geabsorbeerd. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid bedraagt 66 tot 70%. Binnen 8 uren na de toediening van een enkelvoudige orale dosis van 50 mg maprotilinehydrochloride worden in het bloed maximale concentraties van 48-150 nmol/liter (13-47 ng/ml) bereikt.

Na herhaaldelijk oraal toedienen van 150 mg maprotilinehydrochloride per dag worden in de tweede week van de behandeling steady-state concentraties in het bloed bereikt van 320-

1270 nmol/liter (100-400 ng/ml), zowel indien de dagelijkse dosis in één keer wordt toegediend, als wanneer de toediening plaatsvindt in de vorm van drie gefractioneerde doses. De steady-state concentraties zijn recht evenredig met de grootte van de dosis, hoewel de absolute concentraties sterke interindividuele verschillen vertonen.

Verdeling

Voor maprotilinehydrochloride is de verdelingscoëfficiënt tussen bloed en plasma 1,7. Het schijnbaar verdelingsvolume bedraagt gemiddeld 23 tot 27 l/kg. Maprotilinehydrochloride wordt, onafhankelijk van de leeftijd en de aandoening van de patiënt, voor 88 tot 90% gebonden aan plasma-eiwitten.

In de liquor cerebrospinalis kunnen concentraties aan werkzame stof worden aangetoond, die ongeveer 2-13% bedragen van die in het serum.

Biotransformatie

Maprotilinehydrochloride wordt hoofdzakelijk geëlimineerd door middel van metabolisme; slechts 2 tot 4% van de dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. De voornaamste route van metabolisme is de vorming van de farmacologisch werkzame metabooliet, desmethylmaprotiline. Primaire eliminatie van maprotilinehydrochloride en desmethylmaprotiline vindt plaats door hydroxylering en verdere conjugatie van de metaboolieten en uitscheiding via de nieren. De gehydroxyeerde metaboolieten, zoals isomerische fenolen, 2- en 3- hydroxymaprotiline en 2,3-dihydrodiol, vertegenwoordigen slechts 4 tot 8% van de dosering, die wordt uitgescheiden in de urine. Het merendeel van de geëlimineerde producten zijn glucuronide conjugaten van de primaire metaboolieten (75%). De demethylering van maprotilinehydrochloride lijkt hoofdzakelijk gekatalyseerd te worden door CYP2D6, met enige bijdrage door CYP1A2.

Eliminatie

Maprotilinehydrochloride wordt uit het bloed geëlimineerd met een gemiddelde halfwaardetijd van 43 tot 45 uur. De gemiddelde systemische clearance bedraagt tussen de 510 en 570 ml/min. Binnen 21 dagen na een enkelvoudige dosis, wordt ongeveer 2/3 uitgescheiden via de urine, voornamelijk als vrije of geconjugeerde metaboolieten, en ongeveer 1/3 wordt uitgescheiden via de feces.

Karakteristieken bij patiënten

Indien bij patiënten boven de leeftijd van 60 jaar dezelfde maprotilinehydrochloride doses worden toegepast als bij jongere patiënten, zijn de steady-state concentraties bij de oudere patiënten hoger en de schijnbare eliminatiehalfwaardetijd is langer. Derhalve moet de dagelijkse dosis worden gehalveerd (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Bij verminderde nierfunctie (creatinineklaring: 24-37 ml/min.) worden de eliminatiehalfwaardetijd en de renale uitscheiding van maprotilinehydrochloride nauwelijks beïnvloed mits de leverfunctie nog normaal is. De uitscheiding van de metaboolieten in de

urine is daarentegen verminderd; deze vermindering wordt echter gecompenseerd door een verhoogde eliminatie met de gal in de faeces.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

Geel ijzeroxide (E172), hypromellose (E464), lactosemonohydraat, macrogol 400, magnesiumstearaat (E470b), microkristallijne cellulose (E460), natriumzetmeelglycolaat, polysorbaat 80 (E433), povidon (E1201), rood ijzeroxide (E172), talk (E553b) en titaandioxide (E171).

De 25 mg tabletten bevatten daarnaast zonnegeel (E110).

De 75 mg tabletten bevatten daarnaast zwart ijzeroxide (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen onverenigbaarheden bekend.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C, in de zorgvuldig gesloten oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Aluminiumfollie blisterverpakkingen

Verpakkingsgrootte: 30 tabletten

PP tabletten containers met PE dop.

Verpakkingsgrootte: 100 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

ratiopharm Nederland bv
Florapark 4
2012 HK Haarlem
Nederland

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

RVG 57516 - Maprotiline HCl ratiopharm 25 mg, tabletten
RVG 57517 - Maprotiline HCl ratiopharm 50 mg, tabletten
RVG 57518 - Maprotiline HCl ratiopharm 75 mg, tabletten

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van goedkeuring: 12 mei 1993

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke herziening betreft: rubrieken 4.3 - 4.9: 3 december 2010