

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

CINARDA 10 mg filmom obložene tablete

CINARDA 20 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg tranilcipromina (u obliku tranilciprominsulfata).

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg tranilcipromina (u obliku tranilciprominsulfata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna Cinarda 10 mg filmom obložena tableta sadrži 77,90 mg laktoze u obliku laktoza hidrata.

Jedna Cinarda 20 mg filmom obložena tableta sadrži 155,80 mg laktoze u obliku laktoza hidrata.

Vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Cinarda 10 mg filmom obložene tablete: ružičaste do svijetloružičaste, okrugle (promjera 7 mm), bikonveksne, filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „Y3“ na jednoj i razdjelnom crtom na drugoj strani.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

Cinarda 20 mg filmom obložene tablete: ružičaste do svijetloružičaste, okrugle (promjera 9 mm), bikonveksne, filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „Y73“ na jednoj i razdjelnom crtom na drugoj strani.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Za liječenje ozbiljnih depresivnih epizoda u odraslih. Lijek Cinarda treba koristiti kao antidepresiv druge linije, tj.

-kada adekvatno liječenje s 2 standardna antidepresiva (uključujući tricikličke antidepresive) nije dalo zadovoljavajući odgovor ili

- ako su takve standardne djelatne tvari kontraindicirane ili ih bolesnik ne može podnijeti.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje treba započeti s 10 mg tranilcipromina (1 Cinarda 10 mg filmom obložena tableta ili ½ Cinarda 20 mg filmom obložene tablete) jednom dnevno ujutro. Obično se stvarni terapijski učinak antidepresiva ili poboljšanje raspoloženja primijeti tek u roku od 1 do 3 tjedna. Ovisno o učinku 1

odgovoru na terapiju, doza se može dalje povećavati u koracima od 10 mg/dan po tjednu (½ Cinarda 20 mg filmom obložene tablete) do zadovoljavajućeg odgovora pojedinca na liječenje.

Uobičajena preporučena doza je 20 do 40 mg dnevno (2-4 tablete lijeka Cinarda 10 mg filmom obložene tablete ili 1-2 tablete lijeka Cinarda 20 mg filmom obložene tablete). Režim doziranja može se prilagoditi ovisno o odgovoru pacijenta i težini bolesti.

Rezistencija na terapiju:

Ako je terapijski odgovor nedovoljan, doza se može dalje povećavati u koracima od 10 mg/dan tijekom 1-3 tjedna, do maksimalne dnevne doze od 60 mg dnevno (6 Cinarda 10 mg filmom obloženih tableta ili 3 Cinarda 20 mg filmom obložene tablete).

Ukupna dnevna doza može se podijeliti na 1 do 3 doze. Zadnju dozu u danu treba uzeti najkasnije do 15:00 sati, kako bi se izbjegle poteškoće sa spavanjem.

Doza održavanja od 10 mg do 20 mg dnevno tranilcipromina (1 do 2 Cinarda 10 mg filmom obložena tableta ili ½ do 1 Cinarda 20 mg filmom obložene tablete) dovoljna je u mnogim slučajevima.

Prosječno trajanje razdoblja liječenja do povlačenja simptoma je 4 do 6 tjedana. Nakon povlačenja simptoma depresije, liječenje lijekom Cinarda treba nastaviti u smanjenoj dozi 4 do 6 mjeseci.

Liječenje lijekom Cinarda ne smije se naglo prekinuti jer se mogu pojaviti simptomi ustezanja poput anksioznosti, nemira, poremećaja spavanja, pospanosti ili delirija. Ako je primjenjivo, liječenje treba prekinuti uz polagano smanjenje doze.

Tijekom prelaska s drugog liječenja na lijek Cinarda, pojedinac bi trebao biti pod nadzorom najmanje 7 dana bez antidepresiva. Liječenje tranilciprominom treba započeti s 10 mg dnevno tijekom prvog tjedna.

Stariji bolesnici

U starijih bolesnika potrebno je lagano povećavanje doze uz redovito praćenje krvnog tlaka (vidjeti dio 4.4).

Pacijenti s oštećenjem bubrega

Nema dovoljno podataka o lijeku Cinarda u liječenju bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom. Stoga se bolesnici s ozbiljnim bubrežnim poremećajima ne smiju liječiti lijekom Cinarda (vidjeti dio 4.3). Ostale bolesnike s oštećenom bubrežnom funkcijom treba pažljivo nadzirati (vidjeti dio 4.4).

Pacijenti s oštećenjem jetre

Lijek Cinarda je kontraindiciran u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Lijek Cinarda je kontraindiciran u djece i adolescenata (vidjeti dio 4.3.).

Način primjene

Kroz usta.

Lijek popijte cijeli (tabletu nemojte žvakati) s dovoljno tekućine (po mogućnost s čašom vode za piće).

4.3. Kontraindikacije

Lijek Cinarda je kontraindiciran u slijedećim slučajevima:

- preosjetljivost na tranilcipromin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- feokromocitom
- karcinom

- cerebrovaskularne bolesti
- vaskularne malformacije (poput aneurizme)
- teški oblici hipertenzije ili kardiovaskularne bolesti
- oštećenje jetre i druge bolesti jetre
- ozbiljni poremećaj funkcije ili bolest bubrega
- porfirija
- dijabetes insipidus
- trenutna maligna hipertermija, ili ona u anamnezi
- akutni delirij
- akutna intoksikacija depresorima središnjeg živčanog sustava (npr. hipnotici, analgetici, psihotropni agenti kao što su neuroleptici, antidepresanti, litij) i alkohol

Cinarda se ne smije davati pacijentima koji istovremeno uzimaju:

- lijekove s izraženom inhibicijom ponovne pohrane serotonina, kao i sve selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina, klomipramin, venlafaksin, duloksetin, milnacipran, sibutramin, vortioksetin
- L-triptofan
- agoniste serotonina kao što su triptani, koji se koriste za liječenje migrene
- buspiron
- imipramin
- neizravno-djelujuće simpatomimetike (sadržani npr. u lijekovima koji povećavaju krvni tlak, kao i u određenim lijekovima za nos, kašalj ili gripu)
- amfetamine (takozvani "stimulativni amini" ili sredstva za suzbijanje apetita)
- petidin, tramadol, dekstrometorfan (dekstrometorfan sadržan u lijekovima protiv kašlja)
- disulfiram
- lijek levodopa, osim ako se ne daje kombinirano s inhibitorima dekarboksilaze (kao što su benzerazid ili karbidopa) (vidjeti dio 4.5).

Lijek Cinarda je kontraindiciran u djece i adolescenata.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hrana bogata tiraminom ne smije se konzumirati u razdoblju od 1 dan prije te 14 dana nakon liječenja s tranilciprominom (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici s visokim ili niskim krvnim tlakom te bolesnici s povećanim rizikom za hipertenzivne reakcije (npr. kod hipertireoze) trebaju uzimati tranilcipromin samo uz redovitu kontrolu krvnog tlaka.

Tranilcipromin karakterizira značajna akutna toksičnost. To također treba uzeti u obzir prilikom propisivanja lijekova pacijentima sa suicidalnim idejama.

Ako se pojavi manična epizoda, liječenje tranilciprominom treba odmah prekinuti (vidjeti dio 4.8). Isto vrijedi i za pojavu akutnih simptoma prilikom liječenja depresivnih sindroma koji se javljaju tijekom shizofrenih bolesti.

Potreban je oprez prilikom propisivanja tranilcipromina bolesnicima s prethodnom ovisnosti o drogama ili alkoholu.

U bolesnika s epilepsijom, tranilcipromin može sniziti prag napadaja; odnosno bolesnici s epilepsijom mogu imati povećanu osjetljivost na napadaje. Stoga se liječenje tranilciprominom bolesnika s epilepsijom treba provoditi samo uz povećani oprez.

Sumnje na slučajevu interakcija često propisivanih antidepresiva (npr. citalopram, paroksetin, venlafaksin, duloksetin, amitriptilin) s buprenorfinom ukazuju da se ne može isključiti potencijalno po

život opasan ekscitacijski (serotoninski) sindrom niti kad se tranilcipromin primjenjuje istodobno s buprenorfinom. Ako je istovremena liječenje buprenorfinom klinički potrebna, bolesnika treba pažljivo nadzirati, posebno na početku terapije i prilikom povećanja doze. Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati psihičke promjene, nestabilnost autonomnog živčanog sustava, neuromuskularne promjene i/ili gastrointestinalne simptome. Ako se posumnja na serotoninski sindrom, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja, ovisno o ozbiljnosti simptoma.

U bolesnika s dijabetesom, liječenje tranilciprominom može utjecati na razinu glukoze u krvi. Stoga će možda trebati prilagoditi dozu inzulina i/ili oralnih antidijabetika (vidjeti dio 4.5).

Suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija je povezana s povećanim rizikom od suicidalnih misli, samoozljeđivanja i samoubojstva (događaji povezani sa samoubojstvom). Ovaj povećan rizik traje sve dok se ne dogodi značajna remisija simptoma. Kako se poboljšanje možda neće dogoditi tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja, bolesnike treba pažljivo nadzirati dok se takvo poboljšanje ne dogodi. Opće je kliničko iskustvo da se rizik od samoubojstva može povećati u početnim fazama liječenja.

Bolesnici s anamnezom suicidalnog ponašanja ili oni koji pokazuju značajan stupanj suicidalnih namjera prije početka liječenja u većem su riziku od takvih misli ili pokušaja samoubojstva. Stoga bi trebali biti pažljivo praćeni tijekom liječenja. Metaanaliza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresiva u odraslih bolesnika s psihijatrijskim poremećajima pokazala je povećani rizik od samoubilačkog ponašanja u bolesnika mlađih od 25 godina koji su uzimali antidepresive u usporedbi s placebom.

Pomni nadzor pacijenata, a posebno onih s visokim rizikom od samoubojstva, trebao bi pratiti terapiju lijekovima, posebno u ranom liječenju i nakon promjena doze. Bolesnike (i njegovatelje) treba upozoriti na potrebu praćenja bilo kakvih kliničkih pogoršanja, pojave suicidalnog ponašanja ili misli te neobičnih promjena u ponašanju. Trebaju tražiti hitni liječnički savjet ako se ti simptomi pojave.

Bolesnici s poremećenom funkcijom bubrega

Nema dovoljno iskustva s tranilciprominom u liječenju bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Stoga se bolesnici s teškim poremećajima bubrežne funkcije ne smiju liječiti tranilciprominom (vidjeti dio 4.3). Ostale bolesnike s oštećenom funkcijom bubrega potrebno je pažljivo pratiti (vidjeti dio 4.2).

Stariji bolesnici

Kod liječenja starijih bolesnika, dnevnu dozu treba povećavati lagano, uz redovito praćenje krvnog tlaka. Primijenjene dnevne doze trebaju biti što je moguće niže (vidjeti dio 4.2).

Informacije o pomoćnim tvarima

Cinarda sadrži laktozu

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Cinarda sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije s drugim lijekovima

Pri prelasku na tranilcipromin s određenih lijekova i obratno treba proći period bez terapije. Dok se prelazi na tranilcipromin s lijeka čija istodobna primjena nije dopuštena, preporučuje se razdoblje ispiranja od oko pet poluživota djelatne tvari i njenog aktivnog metabolita prije početka liječenja lijekom Cinarda.

Suprotno tome, nakon prekida liječenja lijekom Cinarda, preporučuje se 14-dnevni interval bez liječenja prije početka liječenja lijekom koji nije kompatibilan s tranilciprominom.

Lijekovi koji utječu na djelovanje lijeka Cinarda:

Cinarda se ne smije se primjenjivati zajedno sa sljedećim lijekovima (vidjeti dio 4.3):

- koji imaju izraženu inhibiciju ponovne pohrane serotonina, poput selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina, klomipramina, venlafaksina, duloksetina, milnaciprana, sibutamina i vortiooksetina (rizik od pojave serotoninskog sindroma sa simptomima kao što su hipertenzija, razdražljivost, hipertermija, ponekad sa smrtnim ishodom);
- L-triptofanom (mogu se pojaviti simptomi delirija);
- agonistima serotonina kao što su triptani koji se koriste za liječenje migrene (rizik od serotoninskog sindroma, vidjeti prvu točku);
- buspironom (prijavljeno je naglo povećanje krvnog tlaka);
- imipraminom (mogu se javiti teške nuspojave kao što su razdražljivost, koma, hipertermija, napadaji i velike fluktuacije krvnog tlaka, osobito porast krvnog tlaka)
- neizravno-djelujući simpatomimetici (sadržani, na primjer, u lijekovima koji povećavaju krvni tlak i određenim lijekovima za nos, kašalj ili gripu) s rizikom od teških hipertenzivnih kriza
- amfetaminima (stimulativni amini ili sredstva za suzbijanje apetita) (rizik od teških hipertenzivnih kriza);
- petidinom, tramadolom, dekstrometorfanom (dekstrometorfan koji se nalazi u antitusivnim lijekovima)(moguće su opasne po život nuspojave SŽS-a ili životno opasni učinci na respiratornu i cirkulacijsku funkciju);
- disulfiram (mogućnost delirija)
- levodopa, osim ako se ne daje kombinirano s inhibitorima dekarboksilaze (kao što su benzerazid ili karbidopa) zbog rizika od nekontroliranog porasta krvnog tlaka.

Treba izbjegavati kombinaciju sa simpatomimeticima izravnog djelovanja (npr. u srčanim stimulansima za podizanje krvnog tlaka, za ublažavanje bronhospazama ili u kapima za nos). Uobičajeno niske koncentracije adrenalina ili noradrenalina u lokalnim anestheticima ili kapima za oči ne predstavljaju poseban rizik za pacijente liječene tranilciprominom, budući da je moguć alternativni put razgradnje putem katehol-O-metiltransferaze. Kombinacija sa selektivnim β_2 adrenergičkim agonistima za inhalacijsku primjenu također ne predstavlja poseban rizik.

Za depresiju otpornu na terapiju uz poštovanje svih potrebnih mjera opreza, dodatna primjena tranilcipromina uz već postojeću terapiju tricikličkim antidepresivima (ali ne s klomipraminom i parenteralno primijenjenim antidepresivima!) moguća je u pojedinačnim slučajevima uz polagano povećanje doze. Većina kliničkog iskustva stečena je s kombinacijom tranilcipromin/amitriptilin.

Utjecaj na učinak drugih lijekova

Tranilcipromin može pojačati antihipertenzivni učinak lijekova za visoki krvni tlak (npr. guanetidin, metildopa); u nekim slučajevima može doći do porasta krvnog tlaka (sa stanjima uznemirenosti).

Učinak inzulina i oralnih antidijabetika može se pojačati (vidjeti dio 4.4).

Nuspojave na bupropion (tzv. amfebutamon – sredstvo za odvikavanje od pušenja), kao što su napadaji i uznemirenost, mogu se pogoršati istodobnim uzimanjem tranilcipromina. Ovu kombinaciju stoga treba izbjegavati.

Učinak depresiva središnjeg živčanog sustava (neuroleptika, antidepresiva, analgetika, benzodiazepina) može se pojačati istodobnim uzimanjem tranilcipromina.

Sumnje na slučajevne interakcije često propisivanih antidepresiva (npr. citalopram, paroksetin, venlafaksin, duloksetin, amitriptilin) s buprenorfinom ukazuju da se kod istodobne primjene tranilcipromina s buprenorfinom ne može isključiti potencijalno po život opasan ekscitacijski (serotoninski) sindrom.

Interakcije tijekom operacije i stomatološkog zahvata

Treba razmotriti prekid uzimanja lijeka Cinarda 14 dana prije elektivnog kirurškog zahvata korištenjem anestetika ili određenih analgetika, budući da su zabilježene interakcije između ireverzibilnih inhibitora MAO (npr. tranilcipromina) i anestetika, koje su u nekim slučajevima bile ozbiljne (nestabilna cirkulacija, komatozna stanja). Petidin, jak analgetik koji se koristi, na primjer, u postoperativnom liječenju jake boli, ne smije se davati bolesnicima liječenim tranilciprominom ni pod kojim okolnostima (vidjeti dio 4.3).

Uvijek se mora uzeti u obzir mogućnost prekomjerne stimulacije simpatičkog živčanog sustava u bolesnika koji se liječe tranilciprominom.

Inhalacijski anestetici, osim etera, koji se ne smije koristiti, ne nose nikakav dodatni rizik osim rizika samih inhalacijskih anestetika.

Normalno niske koncentracije adrenalina ili noradrenalina u lokalnim anestheticima (npr. tijekom stomatoloških zahvata) ili kapi za oči ne predstavljaju poseban rizik za pacijente koji se liječe tranilciprominom.

Ove interakcije također se odnose na kratkotrajnu primjenu gore navedenih lijekova.

Interakcije s hranom (vidjeti dio 4.4)

Biogeni amini su fiziološke tvari u mikroorganizmima, biljkama, životinjama i ljudima koje imaju ulogu u funkciji živaca i kao hormoni. Osim toga, mogu se nakupljati u hrani putem mikrobioloških metaboličkih procesa: tijekom normalnih procesa fermentacije u procesu proizvodnje, ali i kao rezultat propadanja ili skladištenja u pretoplom okruženju.

Ako se prekomjerne količine biogenih amina (otprilike 800 do 2000 mg po obroku, bez MAO inhibitora) unose hranom, mogu se javiti toksični fenomeni uglavnom u obliku promjena krvnog tlaka, ponekad do hipertenzivne krize.

Tijekom liječenja MAO inhibitorima mogući su neugodni učinci čak i pri razinama od 6 mg tiramina i 1 mg feniletilamina po obroku. Teške reakcije se moraju očekivati pri razinama od 25 mg tiramina po obroku ili više.

Odlučujući faktor za moguću intoleranciju nije samo razina tiramina po gramu ili mililitru određene namirnice, već i količina te hrane koja se konzumira. Međutim, apsorbirani udio tiramina je relativno velik za male obroke, kao i uz istodobnu konzumaciju alkohola.

Tranilcipromin dovodi do inhibicije enzimskog sustava (MAO inhibicija) potrebnog za detoksikaciju biogenih amina. Stoga, 1 dan prije, tijekom i do 14 dana nakon liječenja lijekom Cinarda, potrebno je pridržavati se posebnih prehrambenih zahtjeva (dijeta s niskim udjelom tiramina) kako bi se spriječili zdravstveni problemi u obliku mučnine, glavobolje i hipertenzije.

Bolesnici bi trebali jesti zdravu i raznoliku prehranu. Sva hrana se mora koristiti što svježija, a namirnice koje nisu ili su djelomično kuhane moraju se konzumirati na dan pripreme. Otvoreni polukonzervirani i odmrznuti smrznuti proizvodi moraju se odmah konzumirati. Otvoreni potpuno konzervirani proizvodi ili potpuno kuhana hrana moraju se čuvati na 4°C u hladnjaku najviše 48 sati do konzumacije.

Bez obzira na dozu MAO inhibitora, sljedeća zabranjena hrana ili je dozvoljena samo u malim količinama - 1 dan prije, tijekom i do 14 dana nakon liječenja lijekom Cinarda.

Mora se poštivati sljedeće upozorenje: preporuča se najviše samo jedna hrana dopuštena u malim količinama po obroku.

Zabranjeno:

- zreli tvrdi sirevi (npr. Emmentaler, planinski sir, parmezan i slični narezani i naribani sirevi napravljeni od sirovog mlijeka)
- plavi sir, npr. Roquefort, Camembert i slično
- meki sir s prirodnom korom, npr. Limburger, sir od maslaca, crveni sir, sir Harzer, ručno rađeni sir)
- sladoled od čokolade i nugata

- goveđa/teleća jetra ili jetra peradi
- bubrezi svih životinja i divljači
- juha/kockice temeljca
- gotovi komercijalni umaci
- divljač, odležana i oporog mirisa
- zrela salama i slične sirove kobasice, uključujući sirove dimljene kobasice, posebno sa slojem plijesni
- haringa u salamuri, usoljena haringa, usoljene sardine, incuni, kavijar i srodni sirovi proizvodi konzervirani u soli
- hladno dimljena riba (npr. haringa, skuša, itd.)
- sušena riba, nesoljeni sušeni bakalar, osušen i usoljen bakalar
- jetra bakalara
- lignje (hobotnica)
- riblji umaci, azijski umaci i umaci od soje, zreli proizvodi od tofua itd.
- ukiseljena jaja
- Marmite i drugi koncentrirani ekstrakti kvasca
- Pića proizvedena fermentacijom kvasaca (pivo, vino, šampanjac, pjenušac, uključujući i bezalkoholne vrste) i pića s visokim postotkom alkohola (likeri, rakije, viski, rum itd.)
- klice ječma (slad)
- zreli smeđi grah, bob, bijeli grah
- klice graha
- tamna čokolada u svim oblicima (vidi “Dopušteno u malim količinama”)
- čokolade punjene rakijom ili likerom, kakao liker
- nugat od oraha ili nugat od nespecificiranih sastojaka
- jako zrele banane, kruške i avokado, crvene šljive, smokve (vidi “Dopušteno u malim količinama”)
- voće u rumu
- sirovi kiseli kupus
- sirovi kiseli krastavci, ukiseljeni krastavci u staklenkama
- miješani kiseli krastavci, ukiseljene gljive
- orasi
- sokovi s visokim udjelom sadržaja kruške, banane ili šljive
- komercijalni sokovi od grejpa
- nektari od agruma

Dopušteno u malim količinama:

- polutvrđi sir (kratko čuvan na hladnom, laganog mirisa) iz pasteuriziranog mlijeka (npr. Gauda, Chester, Edam), jedna kriška od 20 g
- mozzarella ili sir sličan feti iz pasteuriziranog mlijeka s do 20 g kravljeg mlijeka
- jogurt, kefir i njihovi proizvodi: oko 250 mL
- sladoled od vanilije i voća, po 1 kuglica
- svinjska jetra: maksimalno 100 g
- svježi krekeri maksimalno 100 g (još mekani!)
- na zraku sušena i odležana šunka do 20 g
- mekane, mazive, polutrajne kobasice: do 50 g
- kisele haring u svim oblicima: do 100 g
- komadići haringe u majonezi ili želeu: do 100 g
- tunjevina u konzervi: do 50 g
- komercijalni gotovi umaci i umaci koji se koriste u komercijalnim kuhinjama: do 100 ml umaka
- komercijalni prašak za pripremu umaka: do 100 ml umaka
- komercijalna gotova jela s do 100 ml umaka
- praline s nadjevom od vrhnja, voća ili marcipana: do 20 g
- krema od lješnjaka: do 20 g
- marcipan: do 20 g
- mliječna čokolada: do 20 g i čokoladne pločice s nadjevom od mlijeka, vrhnja ili marcipana: do 50 g (uključujući bijelu čokoladu)

- muesli štanglice prelivene čokoladom: do 20 g
- čokolada s cijelim lješnjacima, indijskim orasima ili bademima: do 20 g
- komercijalni sokovi od naranče: do 100 ml
- crni ribiz: do 50 g, crveno grožđe: do 250 g, ½ nedozrele banane, kruške ili avokada
- sušeno voće: do 20 g
- pasterizirani vinski kiseli kupus: do 100 g
- pasterizirani kiseli krastavci: do 100 g
- mrkva (tj. mlada mrkva, obično kraća i s listovima): do 20 g

Učinak alkohola može se povećati istodobnim uzimanjem lijeka Cinarda.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema primjerenih podataka o primjeni tranilcipromina u trudnica. Isto tako, nisu provedena odgovarajuća ispitivanja reproduktivne toksičnosti tranilcipromina na životinjama (vidjeti dio 5.3). Negativni učinci tranilcipromina u trudnoći mogući su zbog česte hipertenzije i smanjene perfuzije posteljice. Stoga se tranilcipromin ne smije primjenjivati u prvom tromjesečju trudnoće, već samo drugom i trećem ako je neupitno indicirano.

Ako se Cinarda propisuje pacijentici u reproduktivnoj dobi, treba je savjetovati da se odmah javi svom liječniku ako želi ili misli da bi mogla biti trudna, kako bi pravodobno mogla prijeći na drugi lijek.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tranilcipromin u majčino mlijeko. Kod životinja, tranilcipromin prelazi u majčino mlijeko u malim količinama. Cinarda se ne smije uzimati tijekom dojenja. Ako je strogo indicirano, potrebno je prekinuti dojenje.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učincima na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Cinarda malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

To se posebno odnosi na konzumaciju alkohola i/ili u kombinaciji s drugim tvarima koje djeluju na središnji živčani sustav. Na početku liječenja, bolesnici stoga ne bi trebali voziti automobile ili druga vozila, upravljati električnim alatima i strojevima ili obavljati druge potencijalno opasne zadatke. Nakon toga, odluka ovisi o individualnoj reakciji svakog pojedinog pacijenta tijekom liječenja.

4.8. Nuspojave

Sljedeće učestalosti koriste se za procjenu nuspojava:

vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Na početku manične epizode, liječenje tranilciprominom se mora odmah prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Sljedeće su nuspojave vrlo česte i moraju se predvidjeti posebno na početku liječenja: poremećaji spavanja, hipotenzija, ortostatske reakcije (ortostatska disregulacija).

Klasifikacije organskih	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava				anemija, leukopenija, neutropenija, agranulocitoza, trombocitopenija		
Psihijatrijski poremećaji		anksioznost, uznemirenost, nemir		psihološka ovisnost, halucinacije ^a , zbunjenost ^a		suicidalne ideje, suicidalno ponašanje ^b
Poremećaji živčanog sustava	nesanica, poremećaji spavanja	vrtoглаvica, suha usta, umor		cerebralni napadaji, polineuropatije ^a		
Poremećaji oka				poremećaj akomodacije ^a		
Srčani poremećaji		palpitacije				
Krvožilni poremećaji	hipotenzija, ortostatska reakcija (ortostatska disregulacija)	hipertenzija	hipertenzivna kriza koja može biti praćena tahikardijom, crvenilom lica, glavoboljom (posebno zatiljnom glavoboljom), ukočenošću vrata, mučninom, povraćanjem i fobijom. U pojedinačnim slučajevima to može dovesti do intrakranijalnog krvarenja, posebno ako se ne poštuju prehrambeni zahtjevi (vidjeti dio 4.4) ili u slučaju interakcija s lijekovima (vidjeti dio 4.5).	edem		

Poremećaji probavnog sustava				zatvor, proljev		
Poremećaji jetre i žuči				oštećenje jetre, povećanje aktivnosti jetrenih enzima ^a		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				znojenje, alergijski osip na koži ^a	alopecija	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				grčevi mišića, mijalgija, artralgija ^a		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					smanjena proizvodnja urina, u korelaciji sa sindromom neodgovarajućeg lučenja ADH	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				anorgazmija, erektilna disfunkcija, poremećaji ejakulacije		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		debljanje, gubitak kilograma, slabost,		hipertermija ^a		

^a Učestalost: rijetko/vrlo rijetko

^b Slučajevi suicidalnih ideja ili suicidalnog ponašanja zabilježeni su tijekom terapije tranilciprominom ili nedugo nakon završetka liječenja (vidjeti dio 4.4).

^c Postoje izvješća da je tranilcipromin doveo do tremora, pospanosti i nesvjestice u pacijenata.

^d Postoje izvješća da je tranilcipromin doveo do mučnine u pacijenata, s povraćanjem i bez njega, kao i do nespecifičnih gastrointestinalnih simptoma.

^e Postoje izvješća da je tranilcipromin doveo do fascinacije mišića u pacijenata.

^f Postoje izvješća da je tranilcipromin doveo do disurije u pacijenata.

^g Postoje izvješća da je tranilcipromin u bolesnika dovodio do bolova u prsima, osjećaja hladnoće i iscrpljenosti.

Poremećaji uha i labirinta

Bilo je izvještaja da je tranilcipromin u pacijenata doveo do zujanja u ušima.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Tranilcipromin ima značajnu akutnu toksičnost.

a) Simptomi intoksikacije

Po život opasni simptomi intoksikacije tranilciprominom utječu na središnji živčani sustav (zbunjenost, hiperekscitacija, uključujući konvulzije, poremećaj svijesti, uključujući komu, s febrilnim stanjima, hipertermijom), respiratornu funkciju (uključujući zastoj disanja) i kardiovaskularni sustav (ozbiljne oscilacije krvnog tlaka, poremećaji provođenja impulsa), kao i mišićni sustav (jaki grčevi mišića). U nekim se slučajevima simptomi mogu pojaviti tek nakon nekoliko sati nakon uzimanja prevelike doze.

b) Liječenje intoksikacije

Liječenje intoksikacije tranilciprominom mora se odvijati u uvjetima intenzivne njege. Uz pažljivo praćenje pulsa, krvnog tlaka, disanja i temperature, moraju biti dostupni i uvjeti za ventilaciju.

Zbog brze apsorpcije u slučaju intoksikacije jednim agensom, mjere za sprečavanje apsorpcije (ispiranje želuca, primjena aktivnog ugljena) korisne su samo u slučajevima koji se rano otkriju. U principu, uvijek treba razmotriti mogućnost višestruke intoksikacije. Hemodijaliza i hemoperfuzija indicirane su samo u prvim satima uzimanja i čak su tada od nesigurne koristi. Iako zakiseljavanje mokraće (npr. davanjem amonijevog klorida) može dovesti do povećanog izlučivanja tranilcipromina, valja napomenuti da uklanjanje tranilcipromina nema utjecaja na simptome, jer je monoamin oksidaza ireverzibilno inhibirana. Učinci predoziranja moraju se liječiti simptomatski dok se monoamino oksidaza ponovno ne sintetizira.

Medicinsko liječenje pojedinih simptoma usmjereno je kliničkim tijekom intoksikacije.

Za hipertenzivnu krizu (npr. akutno povišenje krvnog tlaka iznad 180/100 mmHg), indicirana su antihipertenzivi poput nifedipina ili prazosina.

U slučajevima prijeteće hipotenzije, poželjno je da se liječi noradrenalinom (kontinuirana infuzija). Istodobno je potrebno pažljivo nadzirati krvni tlak.

Benzodiazepini se preporučuju za ozbiljnu agitaciju i/ili produljenu rigidnost skeletnih mišića.

Za ozbiljne grčeve mišića može postati neophodno opuštanje mišića nedepolarizirajućim relaksantima mišića (pankuronij, vekuronij) i kontrolirana ventilacija.

Ako je moguće, budući da je dostupan samo u obliku oralne formulacije, kod serotoninskog sindroma može se pokušati s primjenom ciproheptadina za blokadu 5-HT.

Klorpromazin se također može pokušati primijeniti kod serotoninskog sindroma za blokadu 5-HT i u stanjima uznemirenosti, ali moraju se uzeti u obzir rizici od mogućeg smanjenja praga napadaja, inhibicije znojenja, hipotenzije i distonije.

Kod hiperpireksije potrebno je liječenje čim temperatura dosegne 40°C. U tom slučaju moraju se poduzeti standardni postupci intenzivne njege (snažno hlađenje, npr. obloge s ledom za tijelo,

liječenje acidoze, ako je potrebno digitalizacija, primjena kortikosteroida). Za rijetke ekstrapiramidne motoričke poremećaje potrebno je koristiti antiholinergična sredstva (npr. biperiden).

Liječenje ozbiljnog serotoninskog sindroma zbog interakcija sa serotonergičkim agensima isto je kao i terapija za intoksikaciju jednim lijekom.

Nužno je pažljivo praćenje krvnog tlaka. Pacijent mora biti pažljivo praćen najmanje jedan tjedan nakon uzimanja prevelike doze, jer se simptomi predoziranja mogu dogoditi u nastanku ili produljiti.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antidepresivi, neselektivni inhibitori monoamino oksidaze.
ATK oznaka: N06AF04.

Tranilcipromin spada u skupinu ireverzibilnih i neselektivnih inhibitora monoamino oksidaze (MAO) bez hidrazinske strukture. Ima brzo djelovanje (unutar 2 - 8 dana), snažan stimulirajući i psihomotorno aktivirajući učinak, dok se učinak podizanja raspoloženja i antidepresiva razvija sporije (otprilike 3 - 5 tjedana).

Mehanizam antidepresivnog učinka nije u potpunosti razjašnjen. Neselektivna inhibicija MAO A i B, koja započinje unutar dva sata od primjene, sprječava unutarstaničnu i intraneuralnu inaktivaciju biogenih amina poput serotonina, noradrenalina i dopamina. Kao rezultat toga, veća količina transmiter dostupna je u CNS-u. Iako se tranilcipromin i njegovi metaboliti potpuno izlučuju unutar 24 sata nakon posljednje doze, potrebno je - kao rezultat nepovratne inhibicije MAO 3 do 5 dana da se obnovi puna enzimaska aktivnost monoamino oksidaze.

Dugoročno gledano, dolazi do smanjenja gustoće β -adrenoceptora i serotonergičkih 5-HT₂ receptora.

Tranilcipromin je racemat (-) i (+) izomera: (+) izomer ima veći inhibitorni učinak na monoamin oksidazu; (-) izomer može dodatno inhibirati ponovnu pohranu noradrenalina.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Tranilcipromin se brzo apsorbira nakon oralne primjene. Vršne razine u plazmi mogu se očekivati 0,5 do 3,5 h nakon uzimanja oralnih formulacija.

Za pacijente na kroničnom oralnom terapijom tranilciprominom izmjerena je srednja vršna razina u plazmi od 112 ng/ml nakon jednokratne doze od 20 mg tranilcipromina 2 sata nakon uzimanja.

Distribucija

Može se pretpostaviti volumen raspodjele od 1,1 - 5,7 l/kg tjelesne težine. Poznato je da se tranilcipromin izlučuje u majčino mlijeko. Nema poznatih nalaza o utjecaju na cirkulaciju fetusa.

Biotransformacija

Primarni produkti biotransformacije u jetri su p-hidroksitranilcipromin i N-acetiltranilcipromin. Samo oko 4% doze nalazi se u urinu kao nepromijenjeni tranilcipromin. Čak i nakon primjene visokih doza, nije pronađen amfetamin u ljudi kao metabolit u mokraći ili plazmi.

Eliminacija

Poluvrijeme od približno 2,5 h utvrđeno je u studiji s pacijentima s depresijom nakon jedne doze od 20 mg tranilcipromina. Izlučivanje se odvija uglavnom u obliku metabolita (hipurna kiselina i

benzojeva kiselina) putem žuči i uglavnom bubrega. Bubrežno izlučivanje tranilcipromina uvelike ovisi o pH vrijednosti; niske vrijednosti pH pospješuju izlučivanje.

Stereoselektivnost

Koncentracija (-) izomera u plazmi uvijek premašuje koncentraciju (+) izomera. Najviša razina u krvi obično se postiže 0,5 do 3,5 sata nakon primjene.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Na temelju konvencionalnih farmakoloških studija sigurnosti, toksičnosti ponovljenih doza i kancerogenog potencijala neklinički podaci ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude. Akutna toksičnost tranilcipromina (u odnosu na dnevnu dozu za ljudsku upotrebu) usporediva je s tricikličkim antidepressivima. Nema odgovarajućih podataka na životinjama u pogledu učinaka tranilcipromina na plodnost, embrio/fetotoksičnost i peri/postnatalne toksičnosti.

Učinci u nekliničkim studijama uočeni su samo kod izloženosti koja se smatra dovoljno većom od maksimalne izloženosti kod ljudi: u elektrofiziološkim studijama i studijama središnje stimulacije na životinjama opisani su učinci slični amfetaminu. Međutim, farmakološko-stimulacijski profil za tranilcipromin i amfetamin općenito se razlikuje. To ukazuje na malu važnost za kliničku upotrebu u ljudi.

Nuspojave koje nisu primijećene u kliničkim studijama, ali su uočene na životinjama pri razinama izloženosti koje su slične onima u ljudi, kod kliničke primjene, i s mogućim značajem za daljnju primjenu bile su sljedeće: nakon primjene visokih pojedinačnih doza tranilcipromina i umjerenih doza tijekom više mjeseci (otprilike jedna četvrtina njihovog životnog vijeka), u urinu laboratorijskih životinja bio je povišen natrij.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat.

Film ovojnica:

makrogol
titanijev dioksid (E171)
talk
boja *Allura red Aluminum lake* (E129)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica: HDPE bočica sa zatvaračem koja sadrži i sredstvo za sušenje, u kartonskoj kutiji.
Veličina pakiranja uključuje 28 filmom obloženih tableta.

Blister pakiranje: PVC/PVDC//Al blister pakiran u aluminijsku vrećicu sa sredstvom za sušenje, u kartonskoj kutiji.
Veličina pakiranja uključuje 10, 20 i 30 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje <i druga rukovanja lijekom>

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Makpharma d.o.o.
Trnjanska cesta 37/1
Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CINARDA 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-890523279
CINARDA 20 mg filmom obložene tablete: HR-H-137289212

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. kolovoza 2022.
Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-