

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Moclobemide Mylan 150 mg, filmomhulde tabletten.

Moclobemide Mylan 300 mg, filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 150 mg moclobemide.

Elke 150 mg tablet bevat 156,56 mg lactose (watervrij) in de vorm van 152 mg lactose (watervrij) en 4,8 mg lactosemonohydraat.

Elke tablet bevat 300 mg moclobemide.

Elke 300 mg tablet bevat 12,20 mg lactose (watervrij)

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Gele, filmomhulde, ovaal biconvexe tabletten met een witte kern, een deelstreep op de ene zijde en de opdruk 'P' '150' aan de andere zijde.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

Witte, filmomhulde, ovaal biconvexe tabletten met een deelstreep aan de ene zijde en de opdruk 'P' '300' aan de andere zijde.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Moclobemide is bedoeld voor de behandeling van episodes van depressie in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Volwassenen: de gebruikelijke begindosering is 300 mg in verdeelde doses na de maaltijd. De tabletten dienen met vloeistof ingenomen te worden.

Indien noodzakelijk, dient de dosering verhoogd te worden tot 600 mg per dag. De dosering dient echter niet tijdens de eerste week van de behandeling verhoogd te worden, daar de biologische beschikbaarheid gedurende deze periode toeneemt en een klinisch effect niet verwacht kan worden gedurende 1 tot 3 weken. In individuele gevallen kan de therapeutische dosering stapsgewijs verlaagd worden tot 150 mg per dag, afhankelijk van het effect.

Duur van de behandeling

Behandeling met moclobemide dient te worden gecontinueerd voor ten minste 4 tot 6 weken teneinde de werkzaamheid van moclobemide te beoordelen. De behandeling met moclobemide dient bij

voorkeur te worden voortgezet tot een symptoomvrije periode van 4 tot 6 maanden. De behandeling dient daarna geleidelijk te worden uitgesloten.

Antidepressiva, met name MAO-remmers, dienen geleidelijk te worden uitgesloten om het risico van onttrekkingsverschijnselen te verminderen.

Ouderen: er is geen bijzondere dosisaanpassing vereist.

Kinderen: gezien het ontbreken van klinische gegevens wordt moclobemide niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen.

Gestoorde nier-/leverwerking:

Patiënten met een verminderde nierwerking vereisen geen bijzondere dosisaanpassing. Bij patiënten met een gestoorde leverwerking dient de dagdosering van moclobemide te worden verminderd tot de helft of een derde.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor moclobemide of voor één van de hulpstoffen.

Acute verwardheid.

Patiënten met feochromocytoom.

Kinderen onder 18 jaar.

Gelijktijdige behandeling met selegiline, 5-HT heropnameremmers en andere antidepressiva (inclusief tricyclische antidepressiva) (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Gelijktijdige toediening met dextromethorfan, pethidine, tramadol en triptanen (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Depressieve patiënten met excitatie of agitatie als dominerende klinische symptomen dienen ofwel niet te worden behandeld met moclobemide ofwel alleen in combinatie met een sedativum gedurende niet langer dan 2-3 weken. Indien een depressieve periode wordt behandeld in bipolaire stoornissen kunnen manische episodes geprovoceerd worden. In dergelijke gevallen dient de behandeling met moclobemide gestaakt te worden.

Patiënten met schizofrenie of schizo-affectieve stoornissen dienen niet te worden behandeld met moclobemide zonder gelijktijdige behandeling met een neurolepticum.

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 placebogecontroleerde 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 hoogerisicopatiënten, 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.

Daar enige patiënten bijzonder gevoelig op tyramine kunnen reageren, dienen alle patiënten te worden geadviseerd de consumptie van grote hoeveelheden tyramine-rijk voedsel te vermijden (bijv. oude kaas of rode wijn).

Ofschoon er geen interactie met alcohol is aangetoond, wordt zoals bij ieder psychotroop geneesmiddel aanbevolen alcohol gebruik te vermijden.

Patiënten met hypertensie dienen nauwgezet gecontroleerd te worden indien behandeld met moclobemide. Theoretische beschouwingen wijzen erop dat MAO-remmers tevens een hypertensieve reactie bij patiënten met thyreotoxicose kunnen uitlokken. Omdat er een gebrek aan ervaring bestaat bij deze patiëntengroep, dient voorzichtigheid te worden betracht vóór het voorschrijven van moclobemide.

Moclobemide moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met QTc > 500 ms of met een bekend risico op QT-prolongatie (bijvoorbeeld patiënten met aangeboren LQTS, bradycardie en/of hypokaliëmie) omdat QT-prolongatie kan optreden bij deze populatie.

Zoals met andere antidepressiva blijven aan het begin van de behandeling suïcidepogingen aanwezig bij patiënten die aan een depressie lijden. Dit komt omdat het psychomotorisch remmende effect vooraf kan gaan aan de antidepressieve werking van dit geneesmiddel. Patiënten moeten nauwlettend gemonitord worden in het begin van de behandeling.

Patiënten dient geadviseerd te worden sympathicomimetica te vermijden, zoals efedrine, pseudo-efedrine en fenylpropanolamine (bestanddeel in veel hoestmiddelen).

Patiënten dient eveneens te worden geadviseerd dat indien zij een chirurgische ingreep dienen te ondergaan, zij de anesthesist dienen te informeren dat zij moclobemide gebruiken.

Bij patiënten die moclobemide krijgen dient voorzichtigheid te worden betracht indien tegelijkertijd actieve stoffen toegediend worden die de concentratie serotonine verhogen, teneinde het ontstaan van het serotoninesyndroom te vermijden. Dit geldt in het bijzonder voor clomipramine en selectieve serotonine (5-HT) heropnameremmers (SSRI) (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties en 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie). Een wash-outperiode is vereist tussen SSRI's en moclobemide-therapie (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Moclobemide tabletten bevatten lactose, derhalve dienen ze niet te worden toegediend aan patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, de Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.

Moclobemide wordt niet aanbevolen voor kinderen (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

In het geval van een leverfunctiestoornis dient de dosering verminderd te worden (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Moclobemide versterkt de effecten van opiaten, zoals pethidine, dextromethorfan en tramadol (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

Enkele gevallen van ernstige bijwerkingen op het centraal zenuwstelsel zijn gemeld na gelijktijdige toediening met dextromethorfan. Omdat hoest- en verkoudheidsmiddelen dextromethorfan kunnen bevatten dienen ze niet te worden ingenomen zonder voorafgaande raadpleging van de arts. Alternatieve middelen zonder dextromethorfan dienen te worden gegeven.

Morfine, fentanyl en codeïne dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt. Een aanpassing in de dosering kan derhalve noodzakelijk zijn voor deze middelen.

Cimetidine inhibeert het metabolisme van moclobemide. De normale dosis van moclobemide dient derhalve tot de helft of tot een derde te worden gereduceerd bij patiënten die cimetidine gebruiken.

Gelijktijdige toediening van triptanen (behalve naratriptan) met moclobemide is gecontra-indiceerd vanwege het risico op hypertensie of coronaire arterie vasoconstrictie veroorzaakt door gecombineerde serotonerge effecten (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

Moclobemide dient niet te worden gegeven in combinatie met medicatie die het serotonerge systeem stimuleert, zoals tricyclische anti-depressiva, in het bijzonder clomipramine, SSRI's als fluoxetine of fluvoxamine of andere antidepressiva, zoals venlafaxine. De combinatietherapie kan ontwikkeling van het serotoninesyndroom veroorzaken: temperatuurverhoging, verwardheid, rigiditeit, geïrriteerdheid, tachycardie, bloeddrukverhoging en tremor. Combinatietherapie heeft de dood tot gevolg gehad (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties en 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Bij overschakelen van een ander antidepressivum naar moclobemide wordt een wash-outperiode aanbevolen afhankelijk van de halfwaardetijd van het antidepressivum. Vanwege de over het algemeen lange halfwaardetijd van SSRI's wordt een wash-outperiode van 4-5 halfwaardetijden van de actieve stof of een actieve metabooliet aanbevolen na staken van de behandeling met de SSRI en starten van de behandeling met moclobemide. De begin dosering van moclobemide dient niet de 300 mg per dag te overschrijden tijdens de eerste week. Echter, behandeling met tricyclische, MAO-remmers of andere antidepressiva kan gestart worden zonder een wash-outperiode, op voorwaarde dat de patiënt gecontroleerd wordt. In het geval dat serotoninesyndroom optreedt, dient de patiënt nauwgezet geobserveerd te worden door een arts (en indien noodzakelijk gehospitaliseerd) en passende behandeling te worden gegeven.

Het farmacologische effect van systemisch toegediende sympathicomimetica (epinefrine en norepinefrine) kan worden versterkt en verlengd tijdens behandeling met moclobemide. Een aanpassing in de dosering kan derhalve noodzakelijk zijn voor deze werkzame stoffen.

Combinatietherapie met selegiline is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

Tot nu toe is er geen ervaring opgedaan met gelijktijdige toediening van moclobemide en buspiron bij de mens. Echter, gevallen van hypertensieve crisis zijn gemeld wanneer andere MAO-remmers gelijktijdig toegediend werden met buspiron, derhalve wordt gelijktijdige toediening van buspiron en moclobemide niet aanbevolen.

4.6. Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen adequate gegevens voorhanden omtrent het gebruik van moclobemide door zwangere vrouwen. Dierstudies laten geen reproductietoxiciteit zien. Echter, voorzichtigheid dient te worden betracht bij het voorschrijven van moclobemide tijdens de zwangerschap.

Daar een kleine hoeveelheid moclobemide uitgescheiden wordt in de moedermelk (ca. 1/30 van de toegediende dosis bij de moeder, gecorrigeerd voor het lichaamsgewicht) dienen de voordelen van een voortgezette behandeling tijdens lactatie tegen de mogelijke risico's voor het kind zorgvuldig te worden afgewogen.

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

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Over het algemeen is er met moclobemide geen verslechtering in prestatie tijdens activiteiten die volledige alertheid vereisen te verwachten, daarbij het bijwerkingenprofiel in ogenschouw genomen. De individuele gevoeligheid dient echter tijdens vroege behandeling gecontroleerd te worden.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zoals gevoelens van angst, geïrriteerdheid, stemmingswisselingen met manie of delirium zijn aan het begin van de behandeling waargenomen en verminderen vervolgens met de verbetering van de depressieve episode.

Stysteem/orgaanklasse	Vaak ($\geq 1/100$ tot < 1/10)	Soms ($\geq 1/1.000$ tot < 1/100)	Zeër zelden (1/10.000)	Frequentie niet bekend
Psychische stoornissen		angst, agitatie		suïcidale ideevorming/ gedachten, suïcidaal gedrag ¹
Zenuwstelselaandoeningen	slaap- stoornissen, duizeligheid, misselijkheid, hoofdpijn		paresthesie	
Oogaandoeningen			visusstoornissen	
Maagdarmstelselaandoeningen	droge mond		maagdarm- stoornissen (diarree, obstipatie, braken)	
Lever- en galaandoeningen			verhoogde lever enzymen zonder klinische gevolgen	
Huid- en onderhuidaandoeningen		huidreacties, huiduitslag, pruritus, urticaria, blozen	oedeem	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			galactorroe	

¹ Zie rubriek 4.4

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		prikkelbaarheid		verwardheid
---	--	-----------------	--	-------------

4.9 Overdosering

Ervaring met overdosering bij mensen is tot op heden beperkt. Verschijnselen van agitatie, agressiviteit en veranderingen in gedrag zijn waargenomen. Behandeling van overdosering dient voornamelijk gericht te zijn op handhaving van de vitale functies en bij alle moclobemide overdoseringen dient een ECG te worden aanbevolen. Een moclobemide-overdosering kan het QT-interval verlengen en daarom wordt ECG-monitoring aanbevolen. Zoals bij andere antidepressiva, kan een gemengde overdosis van moclobemide met andere geneesmiddelen (bijv. andere centraal werkende geneesmiddelen) levensbedreigend zijn. Derhalve dienen patiënten te worden gehospitaliseerd en nauwgezet gecontroleerd te worden, zodat gepaste behandeling gegeven kan worden.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antidepressivum, ATC code: N06 AG02.

Moclobemide is een anti-depressivum, die het mono-aminerge cerebrale neurotransmittersysteem beïnvloedt middels reversibele inhibitie van mono-amineoxidase, voornamelijk type A (RIMA). Het metabolisme van noradrenaline, dopamine en serotonine is hierbij verminderd, wat verhoogde extracellulaire concentraties van deze neurotransmitters teweegbrengt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt moclobemide volledig geabsorbeerd vanuit de tractus gastro-intestinalis naar de vena porta. Een first-pass effect in de lever verlaagt de systemische beschikbare dosisfractie (biobeschikbaarheid F). Deze reductie is meer uitgesproken na een enkele dosis (F:60%) dan na herhaalde toediening (F:80%). Vanwege zijn lipofiele eigenschappen wordt moclobemide gedistribueerd in het lichaam met een distributievolume (V_{ss}) van ca. 1,2 l/kg. Binding aan plasma-eiwitten, voornamelijk albumine, is relatief laag (50%). Piek-plasma concentraties worden bereikt binnen 1 uur na toediening. Na herhaalde doses nemen de plasma concentraties van moclobemide toe tijdens de eerste week van de behandeling en zijn hierna stabiel. Wanneer de dagelijkse dosering verhoogd wordt, is de toename in de steady-state concentratie meer dan proportioneel.

Moclobemide wordt bijna volledig gemetaboliseerd alvorens uitgescheiden te worden: minder dan 1% van een dosis wordt onveranderd door de nieren uitgescheiden. Het metabolisme gebeurt voornamelijk via oxidatieve reacties in het morfoline deel van het molecuul. De gevormde metabolieten worden door de nieren uitgescheiden.

Ontledingsproducten met farmacologische activiteit in-vitro of in dierstudies komen slechts in zeer lage concentraties voor bij de mens.

De plasma klaring is ca. 20-50 l/uur en de eliminatie halfwaardetijd is 1-4 uur. Dit neemt toe vanwege verzadiging van de metabole routes.

Ongeveer 2% van de Caucasische populatie en 15% van de Aziatische populatie zijn 'langzame metabolisateurs' gebleken met betrekking tot het oxidatieve hepatische metabolisme via het cytochroom P450 2C19 iso-enzym. De maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en de oppervlakte onder

de concentratie-tijdcurve (AUC) zijn ongeveer 1,5 keer groter gebleken bij de 'langzame metaboliseerders' vergeleken met de extensieve metaboliseerders voor dezelfde dosis moclobemide.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens, gebaseerd op conventionele studies naar veiligheid, farmacologie, herhaalde dosis toxiciteit, genotoxiciteit, carcinogene potentie en reproductietoxiciteit wijzen erop dat er geen bijzondere gevaren bestaan voor de mens in verband met moclobemide.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Moclobemide 150 mg tabletten bevatten:

Tabletkern:

Lactose, watervrij
maïszetmeel
natriumzetmeelglycolaat (type A)
povidon
magnesiumstearaat.

Coating:

lactosemonohydraat
hypromellose
titaandioxide (E171)
triacetine
ijzeroxide, geel (E172).

Moclobemide 300 mg tabletten bevatten:

Tabletkern:

Lactose, watervrij
maïszetmeel
natriumzetmeelglycolaat (type A)
povidon
magnesiumstearaat.

Coating:

hypromellose
hydroxypropylcellulose
titaandioxide (E171)
polyethyleenglycol.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-flacons en PVC/Al doordrukstrips.

Verpakkingsgrootten voor 150 mg en 300 mg filmomhulde tabletten: 10, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 90, 100.

Verpakkingsgrootte alleen voor 150 mg filmomhulde tabletten: 250.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Mylan B.V.
Dieselweg 25
3752 LB Bunschoten

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

150 mg: RVG 26120

300 mg: RVG 26121

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

Datum eerste verlening van de vergunning: 10 april 2001

Datum eerste hernieuwing van de vergunning: 26 mei 2005

Datum laatste hernieuwing van de vergunning: 26 juni 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 7 april 2010