


Moclobemide Actavis 150, 300 mg, filmomhulde tabletten	RVG 26122, 26123	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1111	Pag. 1 van 8

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Moclobemide Actavis 150 mg, filmomhulde tabletten
Moclobemide Actavis 300 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Moclobemide Actavis 150 mg:

Elke tablet bevat 150 mg moclobemide.
Elke tablet bevat 152 mg lactose (in de vorm van lactose-anhydraat).

Moclobemide Actavis 300 mg:

Elke tablet bevat 300 mg moclobemide.
Elke tablet bevat 12,2 mg lactose (in de vorm van lactose-anhydraat).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Gele, filmomhulde, ovale, biconvexe tabletten met een witte kern, aan een kant voorzien van een breukgleuf en aan de andere kant de inscriptie 'P' logo '150'. De tabletten kunnen in twee gelijke helften worden gebroken.

Witte, filmomhulde, ovale, biconvexe tabletten met een witte kern, aan een kant voorzien van een breukgleuf en aan de andere kant de inscriptie 'P' logo '300'.
De tabletten kunnen in twee gelijke helften worden gebroken.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Moclobemide is geïndiceerd voor de behandeling van episodes van ernstige depressie.

4.2 Dosering en wijze van toediening


Volwassenen:

De gebruikelijke startdosis is 300 mg per dag, verdeeld over meerdere giften, in te nemen na de maaltijd. De tabletten dienen met vloeistof te worden ingenomen.

Indien nodig kan de dosis worden verhoogd tot 600 mg per dag. De dosering mag echter niet in de eerste week van de behandeling worden verhoogd, omdat de biologische beschikbaarheid in deze periode toeneemt en een klinisch effect mogelijk pas na 1-3 weken merkbaar is. In individuele gevallen kan de dosering geleidelijk worden verlaagd naar 150 mg per dag, afhankelijk van het effect.

Duur van de behandeling:

De behandeling met moclobemide dient ten minste 4-6 weken te worden voortgezet om de

Moclobemide Actavis 150, 300 mg, filmomhulde tabletten	RVG 26122, 26123	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 1111 Pag. 2 van 8

effectiviteit van het middel te kunnen beoordelen. De behandeling met moclobemide dient bij voorkeur te worden voortgezet totdat de patiënt 4-6 maanden symptoomvrij is. Daarna kan de behandeling geleidelijk worden afgebouwd.

Antidepressiva, met name MAO-remmers, moeten geleidelijk worden afgebouwd ter voorkoming van ontweningsverschijnselen.

Ouderen:

Geen speciale dosisaanpassing nodig.

Kinderen:

Gezien het gebrek aan beschikbare klinische gegevens, wordt het gebruik van moclobemide bij kinderen afgeraden.

Nier- en leverfunctiestoornissen:

Bij patiënten met verminderde nierfunctie is geen speciale dosisaanpassing vereist.

Bij een gestoorde leverfunctie dient de dagelijkse dosis moclobemide te worden teruggebracht 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 jonger dan 18 jaar;
- Gelijktijdige behandeling met selegiline, 5-HT-heropname-remmers en andere antidepressiva (inclusief de groep tricyclische antidepressiva) (zie rubriek 4.5);
- Gelijktijdige toediening met dextromethorphan, pethidine, tramadol en triptanen (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik


Depressieve patiënten met excitatie of agitatie als belangrijkste klinische symptomen dienen niet te worden behandeld met moclobemide of slechts in combinatie met een sedativum gedurende maximaal 2-3 weken. Wanneer in het kader van bipolaire stoornissen behandeling van een depressieve episode plaatsvindt, kan een manische episode worden veroorzaakt, in zulke gevallen dient het gebruik van moclobemide te worden gestaakt.

Patiënten lijdend aan schizofrenie of schizoaffectieve stoornissen dienen niet te worden behandeld met moclobemide, tenzij tegelijkertijd neuroleptica worden gegeven.

Suicide/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 zorgvuldig worden gevolgd. Een meta-analyse van placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag aan bij het gebruik van antidepressiva vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

Moclobemide Actavis 150, 300 mg, filmomhulde tabletten	RVG 26122, 26123	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 1111 Pag. 3 van 8

Patiënten, in het bijzonder patiënten met een hoog risico, 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.

Aangezien sommige patiënten bijzonder gevoelig kunnen zijn voor tyramine, moet alle patiënten worden aangeraden de consumptie van grote hoeveelheden tyraminerijk voedsel (bijvoorbeeld oude kaas of rode wijn) te vermijden.

Hoewel er geen interactie met alcohol is aangetoond, wordt het gebruik van alcohol afgeraden, zoals bij elke behandeling met psychofarmaca.

Patiënten met hypertensie moeten tijdens een behandeling met moclobemide nauwgezet worden gevolgd. Uit theoretische overwegingen blijkt dat MAO-remmers bij patiënten met thyrotoxicose ook een hypertensieve reactie zouden kunnen oproepen. Aangezien er onvoldoende ervaring is met deze groep patiënten, is terughoudendheid geboden bij het voorschrijven van moclobemide.

Moclobemide moet terughoudend worden toegepast bij patiënten met een QTc > 500 ms of bij patiënten met predispositie voor QT-verlenging (bijv. patiënten met aangeboren lange-QT-tijd-syndroom (LQTS), bradycardie en/of hypokaliëmie), aangezien QT-verlenging kan optreden bij deze populatie.

Net als bij behandeling met andere antidepressiva blijven suïcidepogingen in het begin van de behandeling voorkomen, aangezien het psychomotorisch remmende effect vooraf kan gaan aan de antidepressieve werking van dit geneesmiddel; daarom moeten patiënten in het begin nauwgezet worden gevolgd.

Patiënten moeten erop worden geadviseerd om sympaticomimetica, zoals efedrine, pseudo-efedrine en fenylpropanolamine (in veel merkgeneesmiddelen tegen hoesten), te vermijden.

Daarnaast moeten patiënten worden geadviseerd om, als zij een operatie moeten ondergaan, de anesthesist vooraf op de hoogte stellen dat zij moclobemide gebruiken.


Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van actieve stoffen die het serotoninegehalte verhogen bij patiënten die ook moclobemide gebruiken, om het ontwikkelen van serotonerg syndroom te voorkomen. Dit geldt met name voor clomipramine en antidepressiva van de groep selectieve serotonine (5-HT) heropname-remmers (SSRI); (zie rubriek 4.3 en 4.5). Bij het overschakelen van SSRI's naar moclobemide moet een wachttijd in acht worden genomen (zie rubriek 4.5).

Aangezien Moclobemide Actavis lactose bevat, wordt het niet aanbevolen voor patiënten met zeldzame erfelijke problemen als galactose-intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.

Moclobemide wordt niet aanbevolen voor kinderen (zie rubriek 4.3). Indien toegepast bij patiënten met leverfunctiestoornis dient de dosis te worden gereduceerd (zie rubriek 4.2).

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Moclobemide versterkt het effect van opiaten, zoals pethidine, dextromethorphan en tramadol (zie rubriek 4.3).

Moclobemide Actavis 150, 300 mg, filmomhulde tabletten	RVG 26122, 26123	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 1111 Pag. 4 van 8

Geïsoleerde gevallen van ernstige bijwerkingen op het centraal zenuwstelsel zijn gemeld bij gelijktijdig gebruik met dextromethorphan. Omdat de zonder recept verkrijgbare merkgeneesmiddelen tegen hoesten en verkoudheid dextromethorphan bevatten, dienen deze niet te worden toegepast zonder vooraf overleg met de behandelend arts. Aanbevolen wordt alternatieve middelen tegen hoesten en verkoudheid te geven, die geen dextromethorphan bevatten.

Het gebruik van morfine, fentanyl en codeïne dient terughoudend te zijn. Aanpassing van de dosis van dit soort middelen kan nodig zijn.

Cimetidine remt het metabolisme van moclobemide. De normale dosis moclobemide dient daarom bij patiënten die cimetidine gebruiken te worden teruggebracht tot de helft of een derde.

Gelijktijdig gebruik van triptanen (uitgezonderd naratriptan) en moclobemide is gecontra-indiceerd vanwege het risico op hypertensie of vasoconstrictie van de coronaire arteriën als gevolg van gecombineerde serotonerge effecten (zie rubriek 4.3).

Moclobemide dient niet te worden toegepast in combinatie met geneesmiddelen die het serotoninesysteem versterken, zoals tricyclische antidepressiva (met name clomipramine), SSRI-antidepressiva (bijvoorbeeld fluoxetine en fluvoxamine) of andere antidepressiva zoals venlafaxine. De combinatietherapie kan leiden tot het ontwikkelen van serotonerg syndroom: stijging van de lichaamstemperatuur, verwarring, rigiditeit, prikkelbaarheid, tachycardie, stijging van de bloeddruk en tremor. Combinatietherapie met fatale afloop tot gevolg, is gemeld (zie rubriek 4.3 en 4.4). Bij overschakelen van een ander antidepressivum op moclobemide wordt een wachttijd aanbevolen waarvan de duur afhangt van de halfwaardetijd van het antidepressivum. Als gevolg van de over het algemeen lange halfwaardetijden van SSRI's dient een wachttijd van 4-5 maal de halfwaardetijd van de actieve stof en de eventuele actieve metabolieten in acht te worden genomen tussen het staken van de behandeling met de SSRI en de aanvang van de behandeling met moclobemide. De startdosis van moclobemide mag niet hoger zijn dan 300 mg/dag gedurende de eerste week. Daarentegen kan een behandeling met tricyclische antidepressiva, MAO-remmers of andere antidepressiva worden gestart zonder een wachttijd in acht te nemen, mits de patiënt wordt gevolgd. Mochten zich symptomen van serotonerg syndroom voordoen, dan dient een arts de patiënt nauwkeurig te observeren (zo nodig onder ziekenhuisopname) en dient adequate therapie te worden gegeven.


De farmacologische effecten van systemisch toegediende sympaticomimetica (epinefrine en norepinefrine) kunnen worden versterkt en verlengd gedurende de behandeling met moclobemide; dosisaanpassing voor deze middelen kan daarom nodig zijn.

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

De werking van sommige anti-aritmica kan worden versterkt door gelijktijdige toediening van moclobemide door de remming van hepatisch CYP450 D6. Gelijktijdige toediening moet worden vermeden.

In geval van toediening van thioridazine kunnen zich dosisafhankelijke verlenging van het QT-interval en ventriculaire aritmieën van het type torsade de pointes voordoen.

Er is tot nu toe geen ervaring opgedaan met het gelijktijdig gebruik van moclobemide en buspiron bij de mens. Er zijn echter gevallen van hypertensieve crisis gemeld bij gebruik van andere MAO-remmers in combinatie met buspiron; gelijktijdig gebruik van buspiron en moclobemide wordt daarom afgeraden.

Moclobemide Actavis 150, 300 mg, filmomhulde tabletten	RVG 26122, 26123	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 1111 Pag. 5 van 8

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van moclobemide bij zwangere vrouwen. In dierproeven is geen reproductietoxiciteit aangetoond. Toch is voorzichtigheid geboden bij gebruik van moclobemide gedurende de zwangerschap.

Hoewel slechts een kleine hoeveelheid moclobemide overgaat in moedermelk (ongeveer 1/30 van de aan de moeder gegeven dosering, na correctie voor het lichaamsgewicht), dienen de voordelen van het voortzetten van de behandeling tijdens de lactatieperiode te worden afgewogen tegen de mogelijke risico's van het kind.


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

Er is geen onderzoek verricht naar het effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Van moclobemide wordt over het algemeen niet verwacht dat het van invloed is op het vermogen om activiteiten uit te oefenen die mentale alertheid vereisen (bijvoorbeeld autorijden), gezien het bijwerkingenprofiel. De individuele reactie van de patiënt dient in de beginfase van de behandeling te worden gevolgd.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen, zoals gevoelens van angst, agitatie of prikkelbaarheid, stemmingswisselingen met mania of delirium, zijn waargenomen tijdens de eerste weken van de behandeling en nemen na verloop van tijd af, naarmate verbetering optreedt in de depressieve periode.

Systemorgaan-Klasse	Vaak (≥1/100 tot < 1/10)	Soms (≥1/1000 tot 1/100)	Zeer zelden (<1/10.000)	Frequentie Onbekend
<u>Bloed- en Lymfestelsel-aandoeningen:</u>			Oedeem	
<u>Psychische aandoeningen:</u>		Gevoelens van angst Agitatie of prikkelbaarheid		Gevallen van suïcidale ideeën en suïcidaal gedrag/gedachten Verwardheid is gemeld; deze verdween snel na het stoppen van de behandeling.
<u>Zenuwstelsel-aandoeningen:</u>	Slaapstoornissen, Duizeligheid, Hoofdpijn		Paresthesie	
<u>Oogaandoeningen:</u>			Zichtstoornissen	
<u>Maagdarmstelsel aandoeningen:</u>	Misselijkheid Droge mond		Gastro-intestinale stoornissen zoals diarree, constipatie en braken	
<u>Hepatobiliaire aandoeningen:</u>			Verhoogd aantal leverenzymen zonder samenhangende klinische gevolgen.	

Moclobemide Actavis 150, 300 mg, filmomhulde tabletten	RVG 26122, 26123	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 1111 Pag. 6 van 8

<u>Huid- en subcutane weefsel aandoeningen:</u>		Huidreacties incl. uitslag, pruritus, urticaria en blozen.		
<u>Voortplantings stelsel- en borstaandoeningen:</u>			Galactorroe.	

4.9 Overdosering

Ervaring met overdoseringen in de mens is tot nu toe beperkt. Tekenen van agitatie, agressiviteit en gedragsveranderingen zijn waargenomen. Behandeling van overdosering dient in de eerste plaats gericht te zijn op het bewaken van de vitale functies en in alle gevallen van inname van een overdosis moclobemide wordt een ECG aanbevolen. Moclobemide verlengt bij overdosering de QT en het QTc-interval, daarom dient het ECG te worden gevolgd.

Zoals ook het geval is met andere antidepressiva, kan een overdosering van moclobemide tezamen met een overdosering van andere geneesmiddelen (bijvoorbeeld geneesmiddelen werkzaam op het centraal zenuwstelsel) leiden tot levensbedreigende situaties. In deze gevallen moet de patiënt worden opgenomen en nauwlettend worden geobserveerd, zodat adequate behandeling kan worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antidepressiva
ATC code: N06 AG 02


Moclobemide is een antidepressivum dat inwerkt op het cerebrale monoaminerge neurotransmittersysteem door middel van reversibele remming van voornamelijk type A monoamineoxydase (RIMA). Hierdoor neemt het metabolisme van noradrenaline, dopamine en serotonine af met als gevolg een verhoogde extracellulaire concentratie van deze neurotransmitters.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt moclobemide volledig uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd in de portale ader. Als gevolg van de first-pass werking via de lever is de systemisch beschikbare fractie van de dosis verminderd (biologische beschikbaarheid F). Deze vermindering is meer uitgesproken na een enkelvoudige dosis (F: 60%) dan na meervoudige doses (F: 80%). Vanwege zijn lipofiele eigenschappen heeft moclobemide een distributievolume (V_{ss}) in het organisme van ongeveer 1,2 l/kg. De mate waarin het middel bindt aan plasmaproteïnen, met name albumine, is relatief gering (50%). Binnen een uur na toediening van de dosis wordt de piekplasmaconcentratie bereikt. Na meervoudige toediening neemt de plasmaconcentratie van moclobemide de eerste week na aanvang van de behandeling toe en blijft daarna stabiel. Wanneer de dagelijkse dosis wordt verhoogd neemt de steady-state concentratie meer dan proportioneel toe.

Moclobemide wordt vrijwel geheel gemetaboliseerd voordat het wordt geëlimineerd: minder dan 1% van de dosis wordt door de nieren onveranderd uitgescheiden. Metabolisme berust vooral op oxydatieve reacties aan het morfoline-gedeelte van het molecuul. De gevormde metabolieten worden renaal uitgescheiden. Afbraakproducten met een farmacologische werking *in vitro* of in dierproeven zijn bij de mens alleen in zeer lage concentraties aanwezig.

De plasmaklaring is ongeveer 20-50 l/uur en de eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 1-4 uur, deze

Moclobemide Actavis 150, 300 mg, filmomhulde tabletten	RVG 26122, 26123	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1111	Pag. 7 van 8

neemt toe bij hogere doseringen als gevolg van verzadiging van de stofwisselingsroutes.

Ongeveer 2% van de Kaukasische populatie alsmede 15% van de Aziatische bevolking bleek langzame metaboliseerders te zijn wat betreft het oxidatieve hepatische metabolisme van het cytochroom P450 2C19 iso-enzym. De maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en de oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve (AUC) zijn bij langzame metaboliseerders 1,5 maal groter dan bij snelle metaboliseerders, bij gebruik van dezelfde doses moclobemide.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek gebaseerd op conventionele studies naar farmacologische veiligheid, toxiciteit van herhaalde doses, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie-toxiciteit geven aan dat er geen bijzondere risico's zijn voor de mens in relatie tot het gebruik van moclobemide.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Moclobemide Actavis 150 mg en 300 mg:

Lactose (anhydraat)

Maïszetmeel

Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Povidon

Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Moclobemide Actavis 150 mg:

Lactosemonohydraat

Hypromellose

Titaandioxide (E171)

Triacetine

Geel ijzeroxide (E172).

Moclobemide Actavis 300 mg:

Hydroxypropylcellulose

Hypromellose

Titaandioxide (E171)

Macrogol 400.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid


3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn geen speciale bewaarcondities vereist.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-flacon en PVC/alu doordrukstrip

Moclobemide Actavis 150, 300 mg, filmomhulde tabletten	RVG 26122, 26123	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 1111 Pag. 8 van 8

Verpakkingsgrootten:

150 mg: 10, 20 28, 30, 40, 50, 60, 84, 90, 100 en 500 (10 x 50, alleen als ziekenhuisverpakking) filmomhulde tabletten.

300 mg: 10, 16, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 100 en 500 (10 x 50, alleen als ziekenhuisverpakking) filmomhulde tabletten.

Mogelijk worden niet alle verpakkingsgrootten op de markt gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen speciale vereisten.

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

Actavis B.V. Baarnsche Dijk 1, 3741 LN Baarn

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

Moclobemide Actavis 150 mg, is ingeschreven in het register onder RVG 26122

Moclobemide Actavis 300 mg, is ingeschreven in het register onder RVG 26123

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

13 augustus 2001/26 mei 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 18 oktober 2010