

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Moclobemide Sandoz 150 mg, filmomhulde tabletten
Moclobemide Sandoz 300 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Moclobemide Sandoz 150 mg:
Elke tablet bevat 150 mg moclobemide.

Moclobemide Sandoz 300 mg:
Elke tablet bevat 300 mg moclobemide.

Hulpstoffen:

Moclobemide Sandoz 150 mg: 179 mg lactose/filmomhulde tablet
Moclobemide Sandoz 300 mg: 36 mg lactose/filmomhulde tablet

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Moclobemide Sandoz 150 mg:
Beige, langwerpige filmomhulde tablet, met aan beide zijden een breukgleuf.
De tablet kan in 2 gelijke helften verdeeld worden.

Moclobemide Sandoz 300 mg:
Witte, langwerpige filmomhulde tablet, met aan beide zijden een breukgleuf.
De tablet kan in 2 gelijke helften verdeeld worden.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Moclobemide is geïndiceerd voor de behandeling van episodes van depressie in engere zin.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen: de gebruikelijke aanvangsdosis is 300 mg, verdeeld over meerdere doseringen, in te nemen na de maaltijd. De tabletten zijn voor orale toediening en moeten met vloeistof worden ingenomen.

Zo nodig kan de dagelijkse dosis verhoogd worden tot 600 mg. De dosering dient echter niet tijdens de eerste behandelweek verhoogd te worden, aangezien de biologische beschikbaarheid in deze periode toeneemt en een klinisch effect mogelijk pas na 1-3 weken te zien is. In individuele gevallen kan de therapeutische dosering stapsgewijs verlaagd worden tot 150 mg per dag, afhankelijk van het effect.

Duur van de behandeling:

Om de werkzaamheid van moclobemide te kunnen beoordelen, moet de behandeling met moclobemide ten minste 4-6 weken voortgezet worden. De behandeling met moclobemide dient bij voorkeur te worden voortgezet gedurende een symptoomvrije periode van 4-6 maanden. Hierna dient de behandeling geleidelijk afgebouwd te worden.

Een behandeling met antidepressiva, vooral MAO-remmers, dient geleidelijk afgebouwd te worden om ontwenningverschijnselen te voorkomen.

Ouderen:

Er is geen speciale dosisaanpassing vereist.

Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar:

Wegens gebrek aan klinische gegevens wordt het gebruik van moclobemide bij kinderen en adolescenten niet aangeraden.

Verminderde nier- of leverfunctie:

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie is geen specifieke dosisaanpassing nodig. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie dient de dagelijkse dosis moclobemide tot de helft of een derde te worden verlaagd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor moclobemide of voor een van de hulpstoffen.
- Acute verwardheid.
- Patiënten met feochromocytoom.
- Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.
- Gelijktijdige behandeling met selegiline en 5-HT-heropnameremmers of andere antidepressiva (inclusief tricyclische antidepressiva) (zie 4.5).
- Gelijktijdige toediening van dextromethorfan, pethidine, tramadol en triptanen (zie 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Suicide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcidedegerelateerde 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. De algemene klinische ervaring is 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 bij patiënten jonger dan 25 jaar oud een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo.

Patiënten, in het bijzonder hoogrisicopatiënten, 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.

Depressieve patiënten bij wie excitatie of agitatie het belangrijkste klinische symptoom is, dienen niet met moclobemide behandeld te worden of alleen in combinatie met een sedativum gedurende maximaal 2-3 weken. Als een depressieve fase in bipolaire stoornissen wordt behandeld, kunnen manische episodes optreden. In dergelijke gevallen dient de behandeling met moclobemide gestaakt te worden.

Patiënten met schizofrenie of schizo-affectieve stoornissen dienen niet met moclobemide behandeld te worden zonder gelijktijdig gebruik van een antipsychoticum.

Aangezien een gering aantal patiënten bijzonder gevoelig kan zijn voor tyramine, wordt alle patiënten aangeraden geen grote hoeveelheden tyraminerijk voedsel te gebruiken (bijv. oude gerijpte kaas of rode wijn).

Gelijktijdig gebruik van alcohol dient vermeden te worden, zoals bij alle psychotrope geneesmiddelen.

Patiënten met hypertensie dienen tijdens de behandeling met moclobemide zorgvuldig gecontroleerd te worden.

Theoretische overwegingen geven aan dat MAO-remmers bij patiënten met thyreotoxicose een bloeddrukverhogende reactie kunnen opwekken. Aangezien er een gebrek aan ervaring is bij deze patiëntengroep dient men voorzichtig te zijn met het voorschrijven van moclobemide.

Patiënten dient geadviseerd te worden geen sympathicomimetica, zoals efedrine, pseudo-efedrine en fenylpropanolamine (in veel hoestdranken) te gebruiken.

Patiënten moeten tevens weten dat ze in geval van een operatie de anesthesist op de hoogte moeten brengen van het feit dat ze moclobemide gebruiken. Bij patiënten die moclobemide gebruiken, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van actieve stoffen die het serotoninegehalte verhogen, om het ontstaan van het serotoninesyndroom te voorkomen, wat fataal kan zijn. Dit geldt vooral voor tricyclische antidepressiva (bijvoorbeeld clomipramine), selectieve serotonine(5-HT)-heropnameremmers (SSRI's) en andere antidepressiva of

amfetamines (zie rubriek 4.3 en 4.5). Een wash-outperiode tussen de behandeling met SSRI's en moclobemide is noodzakelijk (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten met een aangeboren lange-QT-tijdsyndroom of hartaandoeningen (waaronder geleidingsstoornissen en aritmieën) in de anamnese dient men voorzichtig te zijn. Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen, dient vermeden te worden.

Deze producten bevatten lactose en mogen daarom niet worden toegediend aan patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie.

Bij leverfunctiestoornissen dient de dosering verlaagd te worden (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Moclobemide versterkt het effect van opiaten zoals pethidine, dextromethorfan en tramadol (zie rubriek 4.3). De combinatie van moclobemide met deze opiaten is gecontra-indiceerd in verband met het risico op het ontstaan van een serotoninesyndroom.

Geïsoleerde gevallen van het serotoninesyndroom met ernstige bijwerkingen op het centraal zenuwstelsel zijn gemeld na gelijktijdige behandeling met dextromethorfan. Aangezien merkgeneesmiddelen tegen hoest en verkoudheid dextromethorfan kunnen bevatten, dienen deze niet zonder voorafgaand overleg met een arts te worden gebruikt en dienen alternatieven zonder dextromethorfan te worden gegeven.

Morfine, fentanyl en codeïne dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden. Het kan nodig zijn de dosis van deze geneesmiddelen aan te passen.

Gelijktijdige behandeling met triptanen (behalve naratriptan) en moclobemide is gecontra-indiceerd vanwege het risico op hypertensie of coronaire vasoconstrictie als gevolg van gecombineerde serotonerge effecten (zie rubriek 4.3).

Cimetidine remt het metabolisme van moclobemide. Bij patiënten die cimetidine gebruiken, dient de gebruikelijke dosis moclobemide daarom verlaagd te worden tot de helft of een derde.

Moclobemide in combinatie met tricyclische antidepressiva (zoals clomipramine) of SSRI-antidepressiva (zoals fluoxetine en fluvoxamine) of andere antidepressiva is gecontra-indiceerd. Een combinatiebehandeling kan het serotoninesyndroom veroorzaken, uiteindelijk leidend tot de dood. Symptomen zijn: temperatuurverhoging, verwardheid, stijfheid, geïrriteerdheid, tachycardie, bloeddrukstijging en tremor (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Een wash-outperiode wordt aanbevolen als van een ander antidepressivum wordt overgegaan op moclobemide; deze hangt af van de halfwaardetijd van het antidepressivum. Doordat SSRI-geneesmiddelen gewoonlijk een lange halfwaardetijd hebben, wordt na het staken van de SSRI-behandeling en vóór het begin van de moclobemidebehandeling een wash-outperiode aanbevolen die 4-5 maal zo lang is als de halfwaardetijd van het actieve bestanddeel of een van de actieve metabolieten. De eerste week dient de aanvangsdosis moclobemide niet hoger te zijn dan 300 mg per dag. Er mag echter wel een behandeling met tricyclische antidepressiva, MAO-remmers of andere antidepressiva gestart

worden zonder een wash-outperiode, op voorwaarde dat de patiënt goed gemonitord wordt. Als symptomen van het serotoninesyndroom optreden, moet de patiënt goed geobserveerd worden door een arts (en zo nodig in het ziekenhuis worden opgenomen) en dient een adequate behandeling te worden gegeven.

Het farmacologische effect van systemisch toegediende sympathicomimetica (epinefrine en norepinefrine) kan versterkt en verlengd zijn tijdens de moclobemidebehandeling. Daarom kan dosisaanpassing van deze actieve stoffen nodig zijn.

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

Er is momenteel nog geen ervaring met de gelijktijdige toediening van moclobemide en buspiron bij de mens. Aangezien er echter hypertensieve crises zijn gemeld bij gelijktijdige toediening van andere MAO-remmers en buspiron, wordt gelijktijdige behandeling met buspiron en moclobemide niet aanbevolen.

Het risico op het ontstaan van een serotoninesyndroom is verhoogd bij de combinatie met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*). Regelmatige controle door een arts is daarom aanbevolen wanneer moclobemide gelijktijdig gebruikt wordt.

De combinatie met geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen, dient vermeden te worden. Moclobemide dient niet gegeven te worden met klasse IA en III anti-aritmica, cisapride, macrolide antibiotica, antihistaminica, geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze hypokaliëmie kunnen veroorzaken (bijv. bepaalde diuretica) of geneesmiddelen die de afbraak van moclobemide in de lever remmen (bijv. cimetidine, fluoxetine).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen adequate gegevens met betrekking tot het gebruik van moclobemide door zwangere vrouwen. Dierproeven wijzen niet op reproductietoxiciteit. Echter, voorzichtigheid dient te worden betracht bij het voorschrijven van moclobemide tijdens de zwangerschap.

Hoewel moclobemide slechts in lage concentraties in de moedermelk terechtkomt (ongeveer 1/30 deel van de dosis die aan de moeder is toegediend, gecorrigeerd naar het lichaamsgewicht), is het toch raadzaam de voordelen van het voortzetten van de behandeling tijdens de lactatieperiode zorgvuldig af te wegen tegen de mogelijke risico's voor het kind.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Op basis van het bijwerkingenprofiel is het over het algemeen niet te verwachten dat moclobemide het reactievermogen vermindert wanneer volledige oplettendheid nodig is (zoals bij het autorijden). De reactie van het individu dient echter geobserveerd te worden, vooral gedurende het begin van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen van moclobemide treden vooral op tijdens de eerste weken van de behandeling en worden vervolgens minder, terwijl tegelijkertijd een verbetering van de depressieve klachten optreedt. Dit geldt vooral voor de bijwerkingen die gerelateerd zijn aan de aard van de depressieve klachten, zoals angstgevoelens, agitatie of irritatie, stemmingswisselingen met manie of delirium.

Frequentie conform de MedDRA-terminologie

Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden (≥ 10.000 tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Hartaandoeningen

Moclobemide kan een verlenging van het QT-interval veroorzaken. QT-verlenging kan leiden tot een torsades de pointes-achtige ventrikularitmie.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: oedeem.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, slaapstoornissen, duizeligheid

Zeer zelden: paresthesie.

Oogaandoeningen

Zeer zelden: visuele stoornissen.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid, droge mond.

Zeer zelden: gastro-intestinale klachten (zoals diarree, constipatie, braken).

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: huidreacties zoals rash, pruritus, urticaria en blozen.

Lever- en galaandoeningen

In klinisch onderzoek zijn enkele gevallen van verhoogde leverenzymen waargenomen zonder klinische gevolgen.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer zelden: galactorroe.

Psychische stoornissen

Soms: angstgevoelens, agitatie of geïrriteerdheid.

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

Verwardheid, die snel verdwijnt na staken van de behandeling, en rusteloosheid zijn gerapporteerd.

4.9 Overdosering

Tot nu toe is er weinig ervaring met overdosering bij de mens. Verschijnselen zoals agitatie, agressiviteit en gedragsveranderingen zijn waargenomen. Alhoewel moclobemide alleen, zelfs in hoge doses, zelden leidt tot fatale reacties, is dood door een overdosis van alleen moclobemide gemeld. De behandeling van overdosering dient vooral gericht te zijn op het handhaven van de vitale functies.

Net als bij andere antidepressiva kunnen overdoseringen van moclobemide samen met andere geneesmiddelen (zoals andere centraalwerkende geneesmiddelen) levensbedreigend zijn. Moclobemide verlengt het QT- en QTc-interval bij een overdosis en dus dient in geval van overdosering een 12-lood ECG gemaakt te worden.

Daarom dienen de patiënten in het ziekenhuis opgenomen en nauwgezet gecontroleerd te worden, zodat de juiste behandeling kan worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antidepressivum.
ATC-code: N 06 AG 02.

Moclobemide is een antidepressivum met invloed op het monoaminerge cerebrale neurotransmittersysteem via reversibele remming van monoamineoxidase, vooral van type A (RIMA). Het metabolisme van norepinefrine, dopamine en serotonine wordt daardoor verminderd, waardoor hogere extracellulaire concentraties van deze neurotransmitters ontstaan.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt moclobemide volledig geabsorbeerd door het maag-darmkanaal en gaat het naar de vena porta. Een first-pass effect in de lever verlaagt de systemisch beschikbare dosisfractie (biologische beschikbaarheid F). Deze verlaging is meer uitgesproken na een enkelvoudige dosis (F: 60%) dan na herhaalde toediening (F: 80%). Door zijn lipofiele eigenschappen wordt moclobemide in het lichaam gedistribueerd met een distributievolume (V_{ss}) van ongeveer 1,2 l/kg. De binding aan plasma-eiwitten, voornamelijk albumine, is relatief laag (50%). De maximale plasmaconcentraties worden binnen een uur na toediening bereikt. Na herhaalde doses nemen de plasmaconcentraties van moclobemide tijdens de eerste behandelweek toe, en blijven daarna stabiel. Als de dagelijkse dosering wordt verhoogd, is de toename in de steady-state concentratie meer dan proportioneel.

Moclobemide wordt bijna volledig gemetaboliseerd voordat het wordt uitgescheiden: minder dan 1% van een dosis wordt onveranderd via de nieren uitgescheiden. Het metabolisme vindt vooral plaats via oxidatieve reacties in het morfolinegedeelte van het molecuul. De gevormde metabolieten worden via de nieren uitgescheiden. Afbraakproducten met farmacologische activiteit in vitro of in dierproeven zijn bij de mens slechts waargenomen in heel lage concentraties.

De plasmaklaring is ongeveer 20-50 l/uur en de eliminatiehalfwaardetijd is 1-4 uur. Deze neemt toe bij hogere doseringen vanwege verzadiging van de metabole routes.

Ongeveer 2% van de Kaukasische bevolking en 15% van de Aziatische populatie zijn "langzame metaboliseerders" gebleken m.b.t. het oxidatief hepatisch metabolisme via cytochroom P450 2C19 iso-enzym. De maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en het gebied onder de concentratie-tijdcurve (AUC) is bij deze langzame metaboliseerders ongeveer 1,5 maal hoger dan bij mensen die dezelfde dosis moclobemide extensiever metaboliseren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens, die gebaseerd zijn op conventioneel onderzoek naar de veiligheidsfarmacologie, de toxiciteit na herhaalde doseringen, de genotoxiciteit, de carcinogeniteit, en de reproductie toxiciteit wijzen uit dat moclobemide geen speciaal gevaar voor de mens oplevert.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Moclobemide Sandoz 150 mg:
copovidon
lactosemonohydraat
magnesiumstearaat (Ph.Eur.)
maïszetmeel
microkristallijne cellulose
natriumzetmeelglycolaat (Type A) (Ph.Eur.)
watervrij colloïdaal silicium.

Coating:
lactosemonohydraat
hypromellose
macrogol 4000
titaandioxide (E171)
ijzeroxide geel (E172).

Moclobemide Sandoz 300 mg:
povidon
lactosemonohydraat
magnesiumstearaat (Ph.Eur.)
maïszetmeel
microkristallijne cellulose
natriumzetmeelglycolaat (Type A) (Ph.Eur.)
watervrij colloïdaal silicium.

Coating:

lactosemonohydraat
hypromellose
macrogol 4000
titaandioxide (E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminium blister

Verpakkingsgrootten:

150 mg: 20, 28, 30, 50, 60, 84 of 100 filmomhulde tabletten (ziekenhuisverpakkingen met 100 filmomhulde tabletten).

300 mg: 20, 30, 50, 60 of 100 filmomhulde tabletten (ziekenhuisverpakkingen met 50 filmomhulde tabletten).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen speciale vereisten.

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
Almere
Nederland

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

RVG 27287
RVG 27288

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 juli 2002
Datum van laatste hernieuwing: 09 januari 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 22 juni 2010