

MOCLOBEMIDE 150 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 1 februari 2011

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Moclobemide 150 mg Teva, filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg moclobemide.

Hulpstof: 10 mg lactosemonohydraat per filmomhulde tablet.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Beige, ovale, filmomhulde tablet met schuine rand, aan een kant voorzien van een diepe breuklijn en aan de andere kant voorzien van de inscripties "MCL" "150".

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, die verdeeld over meerdere doseringen na de maaltijd worden ingenomen. De tabletten zijn voor orale toediening en dienen met vloeistof te worden ingenomen.

Indien noodzakelijk, dient de dosering verhoogd te worden tot 600 mg per dag. De dosering dient echter niet gedurende de eerste week van de behandeling verhoogd te worden, daar de biologische beschikbaarheid tijdens deze periode toeneemt en een klinisch effect mogelijk niet gezien kan worden gedurende 1 - 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

MOCLOBEMIDE 150 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 1 februari 2011

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 2

Behandeling met moclobemide dient te worden gecontinueerd voor tenminste 4 - 6 weken teneinde de werkzaamheid van moclobemide te kunnen beoordelen. De behandeling met moclobemide dient bij voorkeur te worden voortgezet tot een symptoomvrije periode van 4 - 6 maanden. De behandeling dient daarna geleidelijk te worden afgebouwd.

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

Ouderen

Er is geen bijzondere dosisaanpassing vereist.

Kinderen en adolescenten

Gezien het ontbreken van beschikbare klinische gegevens wordt moclobemide niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten.

Gestoorde nier- of 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 een van de hulpstoffen
- Acute verwardheid
- Patiënten met feochromocytoom
- Kinderen en adolescenten onder de 18 jaar
- Gelijktijdige behandeling met selegiline, 5-HT heropnameremmers en andere antidepressiva (inclusief tricyclische antidepressiva) (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdige toediening met dextrometofan, pethidine, tramadol en triptanen (zie rubriek 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 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

MOCLOBEMIDE 150 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 1 februari 2011
Bladzijde : 3

suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

Patiënten, in het bijzonder hoog-risico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Depressieve patiënten met excitatie of agitatie als belangrijkste klinische symptomen dienen ofwel niet te worden behandeld met moclobemide ofwel alleen in combinatie met een sedativum gedurende niet langer dan 2-3 weken. Als bij een bipolaire stoornis een depressieve periode wordt behandeld, 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.

Aangezien sommige patiënten bijzonder gevoelig kunnen zijn voor tyramine, dient alle patiënten te worden geadviseerd de consumptie van grote hoeveelheden tyramine-rijk voedsel te vermijden (bijv. oude gerijpte kaas of rode wijn).

Aanbevolen wordt om alcoholgebruik te vermijden, zoals bij alle psychotropische medicatie.

Patiënten met hypertensie dienen tijdens de behandeling met moclobemide nauwgezet gecontroleerd te worden. Theoretische overwegingen wijzen erop dat MAO-remmers tevens een hypertensieve reactie kunnen opwekken bij patiënten met thyreotoxicose. Aangezien er een gebrek aan ervaring bestaat bij deze patiëntengroep, is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van moclobemide.

Zoals ook bij de behandeling met andere antidepressiva, is er een verhoogd risico op een suïcidepoging bij patiënten die aan het begin van de behandeling last hebben van depressie, omdat compensatie van het psychomotorisch remmende effect vooraf kan gaan aan de antidepressieve werking van dit geneesmiddel. Patiënten dienen aan het begin van de behandeling nauwlettend gevolgd te worden.

Patiënten dient geadviseerd te worden sympathicomimetica, zoals efedrine, pseudo-efedrine en fenylpropranolamine (voorkomend in veel commercieel verkrijgbare hoestmiddelen) te vermijden.

Patiënten dient eveneens te worden geadviseerd dat zij in geval van een chirurgische ingreep, de anesthesioloog op de hoogte moeten brengen van het feit dat zij moclobemide gebruiken. Bij patiënten die moclobemide gebruiken, dient voorzichtigheid te worden betracht bij gelijktijdige

MOCLOBEMIDE 150 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 1 februari 2011

Bladzijde : 4

toediening van actieve stoffen die de concentratie serotonine verhogen, teneinde het ontstaan van het serotonine syndroom te vermijden. Dit geldt in het bijzonder voor tricyclische antidepressiva (bijv. clomipramine) en selectieve serotonine (5-HT) heropnameremmers (SSRI) (zie rubriek 4.5). Een 'wash-out' periode is vereist tussen SSRI's en moclobemide-therapie (zie rubriek 4.5).

Er moet voorzichtig worden toegediend bij patiënten met hereditair verlengd QT-syndroom of met een voorgeschiedenis van hartaandoeningen (waaronder geleidingsstoornissen, aritmie).

Gelijktijdige toediening met QT-verlengende geneesmiddelen moet worden vermeden.

Dit product bevat lactose, derhalve dient het niet te worden toegediend aan patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.

In het geval van een leverdysfunctie dient de dosering verminderd te worden (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Geïsoleerde gevallen van het serotoninesyndroom met ernstige bijwerkingen op het centraal zenuwstelsel zijn gemeld na gelijktijdige toediening met dextrometorfan. Aangezien commercieel verkrijgbare middelen tegen hoest en verkoudheid dextrometorfan kunnen bevatten, mogen ze niet worden ingenomen zonder voorafgaande raadpleging van de arts en moeten alternatieven zonder dextrometorfan worden gegeven.

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

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

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.

Moclobemide is gecontra-indiceerd in combinatie met tricyclische antidepressiva (bijv. clomipramine) of SSRI antidepressiva (bijv. fluoxetine en fluvoxamine). Deze combinatietherapie kan ontwikkeling van het serotonine syndroom veroorzaken, uiteindelijk leidend tot de dood. Symptomen zijn: een temperatuurverhoging, verwardheid, rigiditeit, prikkelbaarheid, tachycardie, bloeddrukverhoging en tremor (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.4). Bij overschakelen van een ander antidepressivum naar

MOCLOBEMIDE 150 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 1 februari 2011

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 5

moclobemide: een wash-out periode wordt aanbevolen afhankelijk van de halfwaardetijd van het antidepressivum. Vanwege de over het algemeen langere halfwaardetijd van SSRI's wordt een wash-out periode van 4-5 halfwaardetijden van de actieve stof of iedere actieve metaboliet aanbevolen na staken van de behandeling met de SSRI en starten van de behandeling met moclobemide.

De combinatie met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen moet worden vermeden. Moclobemide mag niet samen gegeven worden met klasse Ia en II anti-aritmica, cisapride, macrolide antibiotica, antihistaminica, geneesmiddelen die hypokaliëmie veroorzaken (bijv. bepaalde diuretica) of die de afbraak in de lever van moclobemide kunnen remmen (bijv. cimetidine, fluoxetine).

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-out periode, op voorwaarde dat de patiënt gecontroleerd wordt. In geval er symptomen van een serotonine syndroom optreden, 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 verstrekt 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).

Momenteel is er geen ervaring 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.

De combinatie met *Hypericum perforatum* (sint-janskruid) kan het risico van het ontstaan van een serotonine syndroom verhogen. Een regelmatige klinische controle is derhalve aanbevolen wanneer moclobemide gelijktijdig wordt gebruikt.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen adequate gegevens omtrent het gebruik van moclobemide door zwangere vrouwen voorhanden.

Dierstudies wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of post-natale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het voorschrijven van moclobemide tijdens de zwangerschap.

MOCLOBEMIDE 150 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 1 februari 2011

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 6

Er zijn beperkte gegevens over de uitscheiding van moclobemide in de moedermelk bij mens of dier. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Bij het nemen van een besluit over het al dan niet doorgaan met de borstvoeding en het al dan niet doorgaan met de behandeling met moclobemide dient rekening gehouden te worden met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met moclobemide voor de moeder.

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

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

Verslechtering in prestatie tijdens activiteiten die volledige mentale alertheid vereisen (bijv. autorijden) is over het algemeen niet te verwachten met moclobemide, daarbij het bijwerkingenprofiel in ogenschouw genomen. De individuele reactie dient echter gecontroleerd te worden, met name in de beginfase van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die waargenomen zijn tijdens de behandeling met moclobemide zijn voornamelijk waargenomen tijdens de eerste paar weken van de behandeling en verminderen vervolgens, tegelijk met een verbetering van de depressieve episode. Dat is met name het geval voor enkele van de bijwerkingen die gerelateerd zijn aan de aard van de depressieve ziekte zoals angstgevoelens, agitatie of geïrriteerdheid, rusteloosheid, stemmingsverandering met manie of delirium.

Bijwerkingen worden hieronder vermeld, gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn

Zeer zelden: paresthesie

Oogaandoeningen

Zeer zelden: visuele stoornissen

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid, droge mond

Zeer zelden: diarree, constipatie, braken

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: huiduitslag, pruritus, urticaria, blozen (flush)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

MOCLOBEMIDE 150 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 1 februari 2011

Bladzijde : 7

Zeer zelden: oedeem

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer zelden: galactorroe

Psychische stoornissen

Vaak: slaapstoornissen

Soms: angstgevoelens, agitatie, geïrriteerdheid

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

Verwardheid is gemeld die snel verdween na staken van de behandeling.

In klinische studies was er een lage incidentie van verhoogde leverenzymen zonder geassocieerde klinische gevolgen.

Moclobemide kan verlenging van het QT-interval veroorzaken. QT-verlenging kan leiden tot een torsade de pointes-achtige ventriculaire aritmie.

4.9 Overdosering

Ervaring met overdosering bij mensen is tot op heden beperkt. Hoewel moclobemide op zichzelf, zelfs bij hoge doseringen, zelden leidt tot fatale bijwerkingen, is overlijden als gevolg van een overdosering met alleen moclobemide gemeld. Verschijnselen van agitatie, agressiviteit en veranderingen in gedrag zijn waargenomen. Behandeling van overdosering dient voornamelijk als doel tot handhaving van de vitale functies. Zoals bij andere antidepressiva, kan een gemengde overdosis van moclobemide met andere werkzame stoffen (bijv. andere centraal werkende actieve stoffen) levensbedreigend zijn. Derhalve dienen patiënten te worden gehospitaliseerd en nauwgezet gecontroleerd te worden, zodat gepaste behandeling gegeven kan worden.

Moclobemide verlengt bij overdosering de QT- en QTc-intervallen. Een 12-lead ECG moet worden uitgevoerd in geval van overdosering met moclobemide.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antidepressivum.

ATC code: N06 AG 02.

Moclobemide is een antidepressivum, dat invloed uitoefent op het monoaminerge cerebrale

MOCLOBEMIDE 150 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 1 februari 2011

Bladzijde : 8

neurotransmittersysteem door middel van reversibele remming van monoamine oxidase, voornamelijk type A (RIMA). Hierbij neemt het metabolisme van noradrenaline, dopamine en serotonine af, met als gevolg verhoogde extracellulaire concentraties van deze neurotransmitters.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt moclobemide volledig geabsorbeerd vanuit het maagdarmlkanaal naar de vena porta. Een first-pass effect in de lever verlaagt de systemische beschikbare dosisfractie (biobeschikbaarheid F). Deze verlaging 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 blijven 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 het wordt uitgescheiden: minder dan 1% van een dosis wordt onveranderd uitgescheiden door de nieren. Metabolisme vindt voornamelijk plaats via oxidatieve reacties in het morfoline deel van het molecuul. De gevormde metabolieten worden door de nieren uitgescheiden. Afbraakproducten met farmacologische activiteit bij *in vitro* studies of dierstudies komen slechts in zeer lage concentraties voor bij de mens.

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

Ongeveer 2% van de Kaukasische populatie en 15% van de Aziatische populatie zijn 'langzame metabolisierders' gebleken met betrekking tot het oxidatieve hepatische metabolisme via het cytochroom P450 2C19 isoenzym. De maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en de oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve (AUC) waren ongeveer 1,5 keer groter bij de 'langzame metabolisierders' vergeleken met de extensieve metabolisierders voor dezelfde dosis moclobemide.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens, gebaseerd op conventionele studies naar veiligheidsfarmacologie, 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

Lactosemonohydraat

MOCLOBEMIDE 150 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 1 februari 2011

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 9

Maïszetmeel
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Povidon
Magnesiumstearaat.

Coating

Macrogol
Hypromellose
Titaandioxide (E171)
IJzeroxidegeel (E172)
IJzeroxidezwart (E172).

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

Witte ondoorschijnende PVC/PVdC/aluminium blisters
Verpakkingsgrootten: 20 (inclusief proefmonsters), 28, 30, 84 en 100 filmomhulde tabletten en eenheidsafleververpakkingen à 50 filmomhulde tabletten.
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

Teva Nederland BV
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

MOCLOBEMIDE 150 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 1 februari 2011

Bladzijde : 10

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 27823

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

17 december 2002 / 23 april 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 1 en 7: 30 mei 2011.

0211.1v.AV