

\SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aurorix 150, tabletten 150 mg
Aurorix 300, tabletten 300 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Aurorix 150: tabletten met 150 mg moclobemide
Aurorix 300: tabletten met 300 mg moclobemide

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Episode van depressies in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is 300 tot 600 mg per dag (verdeeld over 2 tot 3 giften) in te nemen na de maaltijd. De aanvangsdosering is 300 mg per dag en kan verhoogd worden tot 600 mg per dag in geval van ernstige depressie.

Verhoging van de dosis dient niet eerder te geschieden dan na 1 week behandeling, aangezien de biologische beschikbaarheid gedurende de eerste behandelingsweek nog kan wijzigen (zie ook rubriek 5.2).

De individuele reactie kan een verlaging van de dosis mogelijk maken.

De behandeling dient 4 tot 6 weken te worden voortgezet om de effectiviteit van het middel te beoordelen.

De behandeling wordt bij voorkeur voortgezet totdat de patiënt gedurende 4-6 maanden symptoomvrij is. Daarna kan de behandeling uitgesloten worden.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen en patiënten met gestoorde nierwerking:

Bij oudere patiënten en patiënten met een verminderde nierfunctie is geen speciale doseringsaanpassing vereist.

Pediatrische populatie:

Gezien het ontbreken van beschikbare klinische gegevens wordt Aurorix niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen.

Patiënten met gestoorde leverwerking:

Bij een ernstig gestoord levermetabolisme als gevolg van een leveraandoening of het gebruik van een geneesmiddel dat de microsomale mono-oxygenase activiteit remt (bijvoorbeeld cimetidine) worden normale plasmaconcentraties bereikt door de dagdosis van Aurorix terug te brengen tot de helft of een derde (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Wijze van toediening

Aurorix omhulde tabletten zijn voor orale toediening. De tabletten dienen na de maaltijd te worden ingenomen.

4.3. Contra-indicaties

Acute verwardheidstoestanden.

Moclobemide mag op dit moment niet gebruikt worden bij pediatrische patiënten, omdat er geen klinische ervaring is met de reactie van dit geneesmiddel op kinderen.

Bekende overgevoeligheid voor moclobemide of een van de hulpstoffen.

De gelijktijdige toediening van moclobemide en de volgende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd (zie ook rubriek 4.5):

- Selegiline
- Bupronion
- Triptanen
- Pethidine
- Tramadol
- Dextrometorfan
- Linezolid

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Rekening moet worden gehouden met een mogelijke verergering van psychotische symptomen wanneer dit middel wordt toegepast bij patiënten met schizofrenie of stemmingsincongruente psychotische stoornissen. Paranoïde gedachten kunnen worden geïntensiveerd.

Indien mogelijk dient de therapie met langwerkende neuroleptica te worden voortgezet.

In het algemeen zijn tijdens de moclobemidetherapie geen speciale dieetmaatregelen nodig, maar, omdat interactie met de afbraak van tyramine kan voorkomen, wordt aanbevolen het eten van grote hoeveelheden tyraminerijk voedsel te vermijden (zie rubriek 4.5).

Overgevoeligheid kan bij daarvoor gepredisponeerde patiënten optreden. Symptomen kunnen onder andere huiduitslag en oedeem zijn.

Op basis van theoretische farmacologische gronden is er een aanwijzing dat MAO-remmers een hypertensieve reactie kunnen bewerkstelligen bij patiënten met thyrotoxicosis of feochromocytoom. Aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn over deze patiëntengroepen dient men hierop te letten bij het voorschrijven van moclobemide.

Bij patiënten die Aurorix gebruiken, dient voorzichtigheid te worden betracht bij gelijktijdige toediening van actieve stoffen die de concentratie serotonine verhogen, zoals vele andere antidepressiva, met name bij meerdere geneesmiddelcombinaties. Dit geldt in het bijzonder voor clomipramine (zie rubriek 4.5).

Het wordt aanbevolen om patiënten te adviseren geen hoest- en verkoudsmiddelen te gebruiken die dextromethorfan bevatten (zie rubriek 4.5).

Fytotherapeutica die St. Jan's Kruid (Hypericum) bevatten dienen voorzichtig te worden gebruikt in combinatie met moclobemide, aangezien zij de serotonine concentratie kunnen verhogen.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Voorzorgen

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 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.

Slapeloosheid, agitatie en excitatie tijdens het begin van de behandeling met moclobemide kunnen een reden zijn om de dosering te verlagen of tijdelijke symptoom behandeling in te zetten. Behandeling met moclobemide dient te worden gestaakt en een alternatieve behandeling moet worden gestart in geval van manie of hypomanie of bij het zich manifesteren van de bijbehorende vroege symptomen (grootheidswaan, hyperactiviteit (inclusief toegenomen neiging tot spreken), roekeloosheid).

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van Aurorix met selegiline of linezolid is gecontra-indiceerd.

Gelijktijdige toediening van Aurorix met triptanen is gecontra-indiceerd, omdat moclobemide een remmer is van MAO-A. Moclobemide kan daarom het metabolisme van geneesmiddelen remmen die gemetaboliseerd worden door MAO-A, hetgeen kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van triptanen, zoals sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan, almotriptan, naratriptan, frovatriptan en eletriptan.

Gelijktijdige toediening van Aurorix met tramadol is gecontra-indiceerd.

Bij dieren versterkt moclobemide het effect van opiaten. Aanpassing van de dosis van de volgende opiaten zoals morfine, fentanyl en codeïne kan daarom nodig zijn.

Toediening van moclobemide in combinatie met pethidine is gecontra-indiceerd, vanwege het toegenomen risico op het ontstaan van een serotoninesyndroom (verwarring, koorts, convulsies, ataxie, hyperreflexie, myoclonus, diarree).

Aangezien de werkzaamheid van Aurorix selectief en reversibel is, is zijn neiging tot interactie met tyramine matig en kortdurend, zoals farmacologische studies bij dieren en mensen hebben aangetoond (zie rubriek 4.4).

De versterking van het bloeddrukverhogende effect was zelfs nog lager of bleef uit wanneer moclobemide werd toegediend na een maaltijd.

De gebruikelijke dosering van moclobemide dient te worden gehalveerd of tot een derde gereduceerd in patiënten met ernstig verminderde leverwerking middels een geneesmiddel dat de microsomale oxidase activiteit blokkeert, zoals bijvoorbeeld cimetidine (zie rubriek 4.2).

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2C19, aangezien moclobemide dit enzym remt. De plasmaconcentraties van dit soort geneesmiddelen (o.a. protonpompinhibitoren (omeprazol), fluoxetine en fluvoxamine) zullen toenemen bij gelijktijdig gebruik met moclobemide. Op vergelijkbare wijze zal moclobemide de metabolisatie van omeprazol in CYP2C19 extensieve metabolisatoren remmen resulterend in een verdubbeling van de omeprazol blootstelling.

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het gelijktijdig gebruik van trimipramine en maprotiline, omdat de plasmaspiegels van deze monoamine heropname remmers toenemen bij gelijktijdig gebruik met moclobemide. De mogelijkheid bestaat dat de farmacologische effecten van sympathicomimetica (o.a. adrenerge middelen), die systemisch worden toegediend, versterkt en verlengd worden bij gelijktijdige behandeling met moclobemide.

Bij patiënten die Aurorix gebruiken, dient voorzichtigheid te worden betracht bij het gebruik van aanvullende geneesmiddelen die serotonine verhogen, zoals vele andere antidepressiva, in het bijzonder bij meerdere geneesmiddelencombinaties. Dit geldt met name voor antidepressiva, zoals venlafaxine, fluvoxamine, clomipramine, citalopram, escitalopram, paroxetine, sertraline, bupropion. Dit komt omdat in geïsoleerde gevallen er een combinatie van ernstige symptomen zich heeft voorgedaan, waaronder hyperthermie, verwarring, hyperreflexie en myoclonus, die indicatief zijn voor serotonerge overactiviteit. Mochten dergelijke gecombineerde symptomen optreden, dan moet de patiënt nauwlettend worden geobserveerd door een arts (en indien nodig in het ziekenhuis) en een passende behandeling worden gegeven. Behandeling met een tricyclisch of andere antidepressivum kan worden gestart één dag na het staken van moclobemide. Bij het overschakelen van een serotonine heropname remmer naar Aurorix moet de halfwaardetijd van de eerstgenoemde in acht worden genomen (zie rubriek 4.4). In zijn algemeenheid wordt een periode van 14 dagen aanbevolen om over te schakelen van een irreversibele MAO remmer (fenelzine, tranylcypromine) naar moclobemide.

Gelijktijdig gebruik met St. Jan's Kruid (*Hypericum*) wordt niet aanbevolen, aangezien het de serotonine concentratie in het centrale zenuwstelsel kan verhogen.

Er zijn enkele gevallen gemeld van ernstige bijwerkingen met betrekking tot het centrale zenuwstelsel, zoals ernstige misselijkheid, braken, duizeligheid, hyperreflexie, tremor, mydriasis, hoofdpijn en clonus, bij gelijktijdige toediening van moclobemide en dextromethorfan. Omdat hoest- en verkoudheidsmiddelen dextromethorfan kunnen bevatten moet hiermee rekening worden gehouden en is het aan te bevelen dextromethorfanvrije middelen te adviseren aan de patiënt (zie rubriek 4.4).

Klinische data suggeren dat er geen interactie bestaat tussen moclobemide en hydrochloorthiazide (HCT) in patiënten met hypertensie, met orale anticonceptie middelen, digoxine, fenprocoumon of alcohol.

Gelijktijdige toediening van moclobemide met sibutramine (een norepinefrine heropname remmer) wordt niet aanbevolen, aangezien dit het effect van MAOIs zal versterken.

Gelijktijdig gebruik met dextropropoxyfeen wordt niet aanbevolen, aangezien moclobemide de effecten van dextropropoxyfeen kan versterken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van Aurorix in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te kunnen beoordelen. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven. De voordelen van medicamenteuze therapie tijdens de zwangerschap dienen daarom te worden afgewogen tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Aangezien slechts een kleine hoeveelheid moclobemide overgaat in de moedermelk (ongeveer 1/30 van de dosis voor volwassenen, na correctie voor lichaamsgewicht), dienen de voordelen van het voortzetten van de medicamenteuze therapie tijdens de lactatieperiode te worden afgewogen tegen de mogelijke risico's voor het kind.

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

Bij gezonde vrijwilligers werd in rijvaardigheidsonderzoek geen effect gezien van een dagdosis van 400 mg Aurorix. Zoals bij iedere behandeling met psychofarmaca en mede gezien het bijwerkingenpatroon, verdient het niettemin aanbeveling aandacht te besteden aan de individuele reactie van de patiënt gedurende de beginfase van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

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).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zelden: Verminderde eetlust*, hyponatriëmie*

Psychische stoornissen

Zeer vaak: Slaapstoornissen

Vaak: Agitatie, angstgevoelens, rusteloosheid

Soms: Suïcidale ideevorming, verwardheid (deze verdwenen snel na het stoppen van de behandeling)

Zelden: Suïcidaal gedrag, waanvoorstellingen*

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Duizeligheid, hoofdpijn

Vaak: Paresthesie

Soms: Dysgeusie

Oogaandoeningen

Soms: Visuele stoornissen

Bloedvataandoeningen

Vaak: Hypotensie

Soms: Blozen

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: Misselijkheid, droge mond

Vaak: Braken, diarree, constipatie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Huiduitslag

Soms: Oedeem, pruritus, urticaria

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Irritatie

Soms: Asthenia

Onderzoeken

Zelden: Serotonine syndroom* (gelijktijdige toediening van middelen die serotonine verhogen, zoals serotonine heropname remmers en vele andere antidepressiva)
Verhoogde leverenzymen (zonder geassocieerde klinische gevolgen)

: bijwerkingen die niet werden gerapporteerd in klinische studies, maar slechts in post-marketing surveillance studies werden gerapporteerd zijn gemarkeerd met een asterix

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Signalen

Overdosering met moclobemide alleen veroorzaakt in het algemeen goedaardige en reversibele effecten op het centrale zenuwstelsel en gastro-intestinale irritatie.

Behandeling

Behandeling van overdosering dient er in de eerste plaats op gericht te zijn de vitale functies te bewaken.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antidepressiva, ATC code: N06 AG 02

Moclobemide is een antidepressivum dat invloed uitoefent op het cerebrale monoaminerge neurotransmitter systeem door middel van reversibele remming van voornamelijk type A monoamine-oxydase. Hierdoor neemt het metabolisme van norepinefrine (noradrenaline), dopamine en serotonine af met als gevolg een verhoogde concentratie van deze neuronale transmitters.

Dierproeven op korte en lange termijn hebben aangetoond dat moclobemide een lage toxiciteit heeft. Een toxische werking op het hart is niet waargenomen. Een verhoogde concentratie van leverenzymen lijkt weinig voor te komen en heeft geen bijkomende klinische gevolgen.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Moclobemide wordt na orale toediening volledig geabsorbeerd. Maximale plasmaconcentraties worden ca. 1 uur na toediening bereikt. De absolute biobeschikbaarheid na enkelvoudige dosering is ongeveer 60 % en na herhaalde toediening ongeveer 80 %. Steady state wordt bereikt na ca. 1 week. Plasmaconcentraties van moclobemide nemen in deze eerste week toe. Indien de dagdosis wordt verhoogt neemt de steady state concentratie meer dan dosis proportioneel toe.

Distributie:

Vanwege zijn lipofiele eigenschappen heeft moclobemide een groot schijnbaar verdelingsvolume (V_d/f) van ongeveer 1,2 l/kg. De mate van binding aan plasma-eiwitten, met name albumine, is gering (ca. 50 %). Moclobemide wordt uitgescheiden in moedermelk.

Biotransformatie:

Moclobemide wordt bijna volledig gemetaboliseerd. Omzetting vindt vooral plaats via oxydatieve reacties aan het morpholine deel van het molecuul. Actieve metabolieten worden in plasma alleenin zeer lage concentraties aangetoond. Moclobemide wordt voor een deel gemetaboliseerd door de polymorfe iso-enzymen CYP2C19 en CYP2D6. Trage metaboliseerders kunnen derhalve een vertraagd metabolisme hebben. Echter, de prevalentie van trage metaboliseerders bij blanken en zwarten is 3-5 %.

Eliminatie:

De plasmaklaring van moclobemide is ongeveer 20-50 l/uur. De eliminatiehalfwaardetijd gedurende herhaald doseren (300 mg tweemaal daags) bedraagt ca. 2 - 4 uur. Meer dan 95 % van de toegediende dosis wordt uitgescheiden in de urine, waarvan minder dan 1 % als onveranderd moclobemide.

Farmacokinetiek bij speciale populaties:

De farmacokinetiek van moclobemide bij ouderen en jongeren is niet significant verschillend.

De farmacokinetiek van moclobemide bij patiënten met een verminderde nierfunctie en gezonde vrijwilligers is niet significant verschillend.

Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is het metabolisme van moclobemide gereduceerd.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Lactose
Maiszetmeel
Polyvidon
Natriumcarboxymethyl zetmeel
Magnesiumstearaat

De omhulling bevat:

	Aurorix 150	Aurorix 300
Hydroxypropyl methylcellulose	X	X
Talk	X	X
Titaandioxide (E171)	X	X
IJzeroxide, geel (E172)	X	
IJzeroxide, rood (E172)		
Ethylcellulose (in de vorm van ethylcellulose dispersie (5,0 mg))	X	X
Polyethyleenglycol 6000	X	X

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

Aurorix 150: 5 jaar
Aurorix 300: 5 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Aurorix 150: 30 of 100 omhulde tabletten in doordrukstrips
Aurorix 300: 30 omhulde tabletten in doordrukstrips

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet van toepassing.

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

Mylan Healthcare B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

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

Aurorix 150: RVG 14904
Aurorix 300: RVG 17493

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

Aurorix 150: 14 juni 1991
Aurorix 300: 28 april 1995

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.2 t/m 4.5, 4.8 en 4.9: 12 mei 2014
Laatste gedeeltelijke herziening: betreft rubriek 7: 21 januari 2019.