



2008 -09- 2 6

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MOBEMID, 150 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę zawiera 150 mg moklobemidu (*Moclobemidum*).

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna i inne.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Żółtopomarańczowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zespołów depresyjnych oraz fobii społecznej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W zespołach depresyjnych zalecana dawka początkowa wynosi 300 mg na dobę, podawana w dawkach podzielonych.

W zależności od nasilenia objawów depresji dawkę można zwiększyć do 600 mg na dobę, podawać w dawkach podzielonych.

W celu osiągnięcia pełnego efektu leczniczego, produkt należy podawać przez okres 4-6 tygodni.

W leczeniu fobii społecznej początkowa dawka dobową moklobemidu wynosi 300 mg.

Po 3 dniach zwiększa się dawkę do 600 mg na dobę i podaje w dwóch dawkach podzielonych.

Leczenie dawką 600 mg należy kontynuować przez 8-12 tygodni, aby ocenić skuteczność leczenia.

Maksymalna dawka dobową nie może być większa niż 600 mg.

Należy okresowo oceniać stan pacjentów i zasadność dalszej terapii.

Sposób podawania

Mobemid stosuje się doustnie.

Produkt przyjmuje się bezpośrednio po posiłku. Należy pamiętać, by ostatnia dawka produktu nie została przyjęta w zbyt późnych godzinach wieczornych.

Jeśli dawka podtrzymująca wynosi 150 mg, produkt należy przyjmować 1 raz na dobę w godzinach rannych.

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z niewydolnością nerek.

W chorobach wątroby powodujących zaburzenia metabolizmu wątrobowego lub w przypadku jednoczesnego podania produktu zaburzającego aktywność monoooksydazy mikrosomalnej (np. cymetydyny) dawkę produktu Mobemid należy zmniejszyć o połowę lub nawet do jednej trzeciej zalecanej dawki.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na moklobemid lub którykolwiek składnik produktu,
- Ostre stany splątania,
- Guz chromochłonny (*phaeochromocytoma*),
- Stosowanie u dzieci poniżej 18 lat,
- Jednoczesne leczenie selegiliną, petydyną, dekstrometorfanem, selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, inhibitorami MAO lub trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt należy ostrożnie stosować u osób z nadczynnością tarczycy ze względu na możliwość spowodowania wzrostu ciśnienia tętniczego krwi.

U chorych z zaburzeniami dwubiegunowymi moklobemid może spowodować wystąpienie stanów maniakalnych.

U chorych z uszkodzeniem wątroby należy zmniejszyć dawkowanie.

Leczenie produktem Mobemid nie wymaga stosowania specjalnej diety. Niektórzy pacjenci mogą wykazywać nadwrażliwość na tyraminę, dlatego pacjentom stosującym moklobemid zaleca się unikanie potraw bogatych w tyraminę, a zwłaszcza ryb wędzonych, wędzonego mięsa, niektórych gatunków żółtego sera (Cheddar, Camembert, Gruyere), czekolady, wina, piwa, produktów drożdżowych, soi.

Podczas leczenia nie należy pić napojów alkoholowych.

Produktu nie stosuje się u dzieci ze względu na brak badań klinicznych.

U pobudzonych pacjentów z depresją, moklobemid można stosować pod warunkiem jednoczesnego podawania środków uspokajających (np. benzodiazepin).

Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa. Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nastąpić dopiero po kilku pierwszych tygodniach leczenia lub później, do tego czasu pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywany jest moklobemid, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

Pacjenci z myślami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znaczny stopień skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad produktami przeciwdepresyjnymi stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących produkty przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i w przypadku zmiany dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, zachowania lub myśli samobójcze oraz nietypowe zmiany w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Ten produkt zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadko występującą nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy–galaktozy nie powinni zażywać tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Moklobemid nie może być stosowany jednocześnie z innymi produktami przeciwdepresyjnymi. Należy zachować odpowiednią przerwę w przypadku wcześniejszego stosowania produktów przeciwdepresyjnych.

Po przerwaniu leczenia inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, a przed rozpoczęciem leczenia moklobemidem, konieczne jest zachowanie przerwy równej 4–5 okresom biologicznego półtrwania podawanego wcześniej produktu lub jego aktywnego metabolitu. Moklobemid może być zastosowany nie wcześniej niż przynajmniej jeden tydzień po odstawieniu inhibitorów MAO, trójpierścieniowych produktów przeciwdepresyjnych albo produktów przeciwdepresyjnych hamujących wychwyt zwrotny serotoniny (2 tygodnie w przypadku paroksetyny, 5 tygodni w przypadku fluoksetyny). Obserwowano bowiem pojedyncze przypadki zespołu serotoninowego, z takimi objawami jak hipertermia, zaburzenia świadomości, wzmożenie odruchów i skurcze kloniczne mięśni. Jeśli wystąpią takie objawy, pacjent powinien znajdować się pod ścisłą kontrolą lekarską (gdy to niezbędne, powinien być hospitalizowany) w celu wdrożenia odpowiedniego leczenia.

Moklobemid może nasilać działanie fenylefryny i innych produktów sympatykomimetycznych, dlatego nie należy stosować go jednocześnie z produktami sympatykomimetycznymi i hamującymi łąknienie. Nie należy stosować moklobemidu jednocześnie z selegiliną i z produktami zawierającymi dekstrometorfan (patrz: punkt 4.3).

Podczas jednoczesnego stosowania moklobemidu i opioidowych produktów przeciwbólowych może wystąpić nasilenie działania opioidów.

Moklobemid należy przyjmować bezpośrednio po posiłku w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa interakcji z tyraminą.

Cymetydyna hamuje metabolizm moklobemidu i zwiększa jego stężenie we krwi. U osób leczonych cymetydyną, dawkę moklobemidu należy zmniejszyć o połowę.

W razie jednoczesnego stosowania moklobemidu i lewodopy może wystąpić przełom nadciśnieniowy.

Moklobemid może zmniejszać siłę działania nifedypiny i furosemidu.

Moklobemid może zwiększać siłę działania ibuprofenu lub innych niesteroidowych produktów przeciwzapalnych.

Stosowanie moklobemidu i innych leków

Nie kojarzyć	klomipramina, petydyna, dekstropropoksyfen, dekstrometorfan, selegilina, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny
Kojarzyć ostrożnie	cymetydyna, leki sympatykomimetyczne, metoprolol, leki przeciwdrgawkowe, opioidowe leki przeciwbólowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne
Kojarzenie bezpieczne	antybiotyki, digoksyna, doustne leki antykoncepcyjne, doustne środki przeciwzakrzepowe, pochodne kumaryny, glibenklamid, hydrochlorotiazyd, insulina, moksonidyna, nifedypina, zolmitriptan, benzodiazepiny, lit

4.6 Ciąża i laktacja

Stosowanie u kobiet w ciąży

Brak odpowiednich badań klinicznych u kobiet w ciąży.

U kobiet w okresie ciąży produkt może być zastosowany jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

Stosowanie podczas karmienia piersią

Nie należy stosować produktu u kobiet w okresie karmienia piersią, ponieważ moklobemid jest wydzielany do mleka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Produkt nie powinien zaburzać sprawności psychofizycznej, jednak w początkowym okresie leczenia nie zaleca się prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej opisano zgodnie z poniższą częstością występowania: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy, bezsenność, zaburzenie snu, zawroty głowy, drżenie, wzmożona pobudliwość, niepokój, nerwowość, senność, zmęczenie, uspokojenie, nasilony niepokój, stan ostrego niepokoju osłabienie albo omdlenie.

Niezbyt często: migrena, zaburzenia pozapiramidowe, szum uszny, parestezja, dyzartria (niewyraźna mowa).

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, zaparcia, bóle żołądkowo-jelitowe, dyskomfort w nadbrzuszu, mdłości, biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej.

uczucie pełności w żołądku, ból brzucha, wymioty.

Niezbyt często: zgaga, zapalenie błony śluzowej żołądka, wzdęcie, niestrawność.

Zaburzenia serca

Często: tachykardia, palpacja serca, hipotensja ortostatyczna, hipotensja.

Niezbyt często: Nadciśnienie, zwolnienie czynności serca, skurcze dodatkowe, ból dławicowy, ból w piersiach.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: pocenie się, niewyraźne widzenie, zwiększony lub zmniejszony apetyt.

Niezbyt często: ogólnie złe samopoczucie, bóle szkieletowo-mięśniowe, uczucie zmienionego smaku, napady zaczerwienienia twarzy, uczucie gorąca, mroczki (ubytki w polu widzenia), duszność.

Zaburzenia oka

Rzadko: nieostre widzenie, zapalenie spojówek.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: drżenie mięśniowe.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: trudności w zasypianiu, koszmary nocne, omamy, zaburzenie pamięci, dezorientacja, nasilenie depresji, ekscytacja/ drażliwość, objawy hipomanii, zachowanie agresywne, apatia, napięcie nerwowe, hipomania, stany splątania.

Zgłaszano przypadki myśli i zachowań samobójczych podczas leczenia moklobemidem, a także w krótkim czasie po odstawieniu produktu (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: objawy zapalenia żył.

Zaburzenia skóry, tkanki podskórnej

Niezbyt często: wykwit/wysypka, skórna reakcja alergiczna, świąd, zapalenie dziąseł, zapalenie jamy ustnej, suchość skóry.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zaburzenie oddawania moczu (bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, wielomocz, bolesne parcie na mocz).

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: krwawienia z dróg rodnych, wydłużona menstruacja.

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: W badaniach laboratoryjnych wykonywanych u 1401 pacjentów wykazano niewielkiego stopnia spadek liczby leukocytów i wartości aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej, jakkolwiek redukcja ta nie ma znaczenia klinicznego.

W czasie leczenia depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej pojawić się może zmiana fazy depresyjnej w maniakalną.

Część objawów jest zależna od choroby podstawowej i w większości przypadków ustępuje w miarę kontynuowania kuracji.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie moklobemidu (bez domieszki innych produktów) wywołuje zwykle łagodne i krótkotrwałe objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (senność, zaburzenia mowy i orientacji, amnezja) oraz podrażnienie przewodu pokarmowego (nudności, wymioty).

W razie przedawkowania zalecane jest natychmiastowe płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywowanego. Należy kontrolować podstawowe czynności życiowe.

Po znacznym przedawkowaniu, przypadkowym lub zamierzonym, z zastosowaniem moklobemidu w dawce 4,9 g nastąpiło zejście śmiertelne. W literaturze opisano także przypadki przedawkowania produktu w dawkach aż do 20,55 g, które nie spowodowały śmierci, a pacjenci po 1 do 7 dniach wracali do zdrowia bez zmian toksycznych w wątrobie i bez zaburzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Przedawkowanie moklobemidu szczególnie w połączeniu z innymi produktami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy może być groźne dla życia. W takich przypadkach pacjent powinien być hospitalizowany i znajdować się pod kontrolą lekarską.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory oksydazy monoaminowej typu A

Kod ATC: N 06 AG 02

Moklobemid jest morfolinową pochodną benzamidu. Mechanizm działania moklobemidu polega na selektywnym i odwracalnym hamowaniu monoaminooksydazy typu A (MAO-A), która powoduje odłączenie grupy aminowej z cząsteczki serotoniny, noradrenaliny i dopaminy. Działanie przeciwdepresyjne leku związane jest z nasileniem neurotransmisji katecholaminergicznej i serotonergicznej. Moklobemid wykazuje większe powinowactwo do MAO typu A i po dawce 300 mg hamowanie aktywności MAO typu A wynosi około 80%, a aktywności MAO typu B około 20-30%. Działanie moklobemidu jest krótkotrwałe i maksymalnie wynosi około 24 godziny.

Wyraźne działanie lecznicze moklobemidu obserwowane jest zazwyczaj między pierwszym a trzecim tygodniem leczenia.

W zaburzeniach depresyjnych określanych w DSM-III terminem "wielka depresja" i "dystymia" oszacowano poprawę na podstawie wskaźnika 50% redukcji wyjściowej liczby punktów Skali Depresji Hamiltona. Wynosi on około 60-70% (dla placebo 30%). Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono efekt terapeutyczny zarówno w depresjach typu endogennego, jak i innych postaciach zaburzeń nastroju. Skuteczność leku jest prawdopodobnie większa w depresji endogennej bez objawów psychotycznych.

Wyniki wielośrodkowych badań przeprowadzonych w Polsce wykazały, że działanie lecznicze moklobemidu nie zależy od obrazu i nasilenia depresji, długości fazy depresyjnej i dotychczasowego leczenia. Trochę lepsze wyniki uzyskuje się u chorych, którzy przebyli więcej faz depresyjnych.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym moklobemid wchłania się prawie całkowicie (około 95%) z przewodu pokarmowego. Obecność pokarmu zmniejsza szybkość wchłaniania, ale nie wpływa na wielkość całkowitej absorpcji.

Maksymalne stężenie moklobemidu jest osiągnięte w czasie od 0,5 do 3,5 godziny (średnie $t_{max} = 49$ minut).

Biodostępność wynosi 44-69% po pojedynczej dawce i około 90% po wielokrotnym dawkowaniu. Zwiększenie biodostępności podczas wielokrotnego dawkowania związane jest ze zmniejszeniem klirensu wątrobowego i efektu pierwszego przejścia.

Moklobemid wykazuje szybki początek działania, po 15 minutach, i o wiele krótszy czas działania (16 godzin) w stosunku do nieodwracalnych inhibitorów MAO (kilka dni).

Dystrybucja

Moklobemid w około 50% wiąże się z białkami krwi, głównie z albuminami. Stosunek stężenia leku w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) do stężenia w osoczu wynosi 0,5. Maksymalne stężenie w PMR występuje w przybliżeniu w 2 godzinie po spożyciu.

Objętość dystrybucji jest duża i wynosi w przybliżeniu 1,2 l/kg (76-134 l).

Moklobemid w dawce do 200 mg wykazuje farmakokinetykę liniową. Po większych dawkach obserwuje się farmakokinetykę nieliniową.

Po dawkach 400-1200 mg maksymalne stężenie leku zwiększa się, okres półtrwania się wydłuża, a klirens zmniejsza nieproporcjonalnie do dawki.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby w porównaniu do pacjentów bez tego schorzenia stężenie leku w osoczu się zwiększa, okres półtrwania wydłuża, podczas gdy klirens się zmniejsza.

Niewydolność nerek

Podczas stosowania moklobemidu nie zaobserwowano zmian w klirensie całkowitym, biodostępności, stężeniu maksymalnym oraz w czasie stężenia maksymalnego u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek w porównaniu z grupą kontrolną. Jedyną znaczącą rozbieżność zanotowano w przypadku średniego czasu absorpcji produktu w organizmie, który wyniósł 1,05 \pm 0,76 h w porównaniu z wartością 0,47 \pm 0,37 h u osób zdrowych. U pacjentów z niewydolnością nerek nie jest wymagana zmiana zalecanej dawki.

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku obserwuje się większe stężenie maksymalne i mniejszy klirens moklobemidu po podaniu pojedynczej dawki produktu.

Po uzyskaniu stanu równowagi w drugim tygodniu leczenia C_{max} nie wykazuje różnic u osób w różnym wieku. Ponadto oprócz stałego T_{max} , $T_{0,5}$, średniej biodostępności produktu oraz średniego czasu wchłaniania, nie zaobserwowano także zmian minimalnego stężenia leku w stanie równowagi ani zmian stężeń jednego z jego metabolitów. Dane powyższe wskazują, że u osób starszych zażywających moklobemid modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Metabolizm

Moklobemid jest szybko metabolizowany różnymi szlakami w wątrobie (około 95% dawki przyjętej) do końcowych około 20 metabolitów. Część metabolitów wykazuje aktywność farmakologiczną, jakkolwiek ich działanie jest znacznie słabsze niż substancji macierzystej.

Moklobemid ulega przemianom w 4 różnych torach metabolicznych, które rozpoczynają się: utlenieniem atomu węgla (C) układu morfolinowego, utlenieniem atomu azotu (N) układu morfolinowego, deaminacją (z jednoczesnym rozerwaniem) układu morfolinowego oraz hydroksylacją pierścienia aromatycznego.

Wydalanie

Moklobemid jest metabolizowany głównie przez wątrobę. Klirens całkowity wynosi około 20-50 l/h. Okres półtrwania, który jest miarą szybkości eliminacji leku z osocza, jest krótki i wynosi około

1-2 godziny. Około 1% dawki wydalane jest w formie niezmięnionej z moczem i około 5% z kałem. U pacjentów w podeszłym wieku okres półtrwania wynosi zwykle 4-6 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie stwierdzono w badaniach na zwierzętach działania teratogennego, mutagennego ani też karcinogennego.

Po stosowaniu moklobemidu u szczurów przez 6 miesięcy w bardzo dużych dawkach (od 50 do 600 mg/kg mc./dobę) stwierdzono możliwość wystąpienia przemijającej ginekomastii.

Moklobemid nie wykazuje hepatotoksyczności w porównaniu do wykazanej we wcześniejszych badaniach hepatotoksyczności inhibitorów MAO (np. iproniazyd).

W badaniach przedklinicznych na zwierzętach wykazano potencjał przeciwdepresyjny moklobemidu (m.in. odwraca zespół rezerpinowy, przeciwdziała katalepsji wywołanej przez haloperydol, powoduje supresję stadium REM snu i in.).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, powidon, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), magnezu stearynian.

Składniki otoczki: hypromeloza, makrogol 6000, hydroksypropyloceluloza, talk, tytanu dwutlenek, żelaza tlenek żółty (E 172), środek przeciwpienny.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 tabletek powlekanych (2 blistry po 15 sztuk) umieszczone w tekturowym pudełku wraz z załączoną ulotką informacyjną dla pacjenta.

Blistry Al/PVC w tekturowym pudełku.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa SA
58-500 Jelenia Góra
ul. Wincentego Pola 21

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 9668

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

05.12.2002 r. / 27.06.2007 r.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-652 Warszawa
ul. Młodowa 15

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2008 -11- 05

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa 8
ul. Miłkowska 15