

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MOKLAR

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletki powlekane zawierają 150 mg moklobemidu (*Moclobemidum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane koloru żółtego, okrągłe, obustronnie wypukłe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wskazaniem do stosowania leku MOKLAR są:

- zespoły depresyjne;
- fobia społeczna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u osób dorosłych

Zespoły depresyjne

Zaleca się przyjmowanie moklobemidu w początkowej dawce dobowej 300 mg w dwóch dawkach podzielonych.

Jeśli istnieje potrzeba, można zwiększyć dobową dawkę maksymalnie do 600 mg, podawanych w dwóch lub trzech dawkach podzielonych.

W czasie zmiany dawkowania należy zachować ostrożność i zwrócić uwagę na jakiegokolwiek objawy nietolerancji leku.

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

Indywidualnie można zmniejszyć dawkę dobową do 150 mg.

Zwiększenie dawkowania może nastąpić dopiero po pierwszym tygodniu podawania produktu.

Fobia społeczna

Początkowa dawka dobowy moklobemidu wynosi 300 mg, następnie po 3 dniach zwiększa się dawkę do 600 mg na dobę. Dawkę dobową należy podawać w dwóch lub trzech dawkach podzielonych.

Stosowanie dawki 600 mg należy kontynuować przez 8-12 tygodni, aby określić skuteczność leczenia i potrzebną do tego dawkę. Należy okresowo oceniać stan pacjentów i zasadność dalszego leczenia.

Dawkowanie u osób w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby modyfikacji dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Dawkowanie w zaburzeniach czynności nerek

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek.

Dawkowanie w zaburzeniach czynności wątroby

Zalecaną dawkę leku należy zmniejszyć do 1/3 lub 1/2 zwykłej dawki. U chorych z niewydolnością wątroby występuje zmniejszony klirens moklobemidu i tym samym wydłużony okres jego półtrwania.

Stosowanie u dzieci

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu u dzieci. Nie zaleca się stosowania moklobemidu u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na moklobemid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ostry stan splątania;
- Guz chromochłonny;
- Jednoczesne stosowanie selegiliny, petydyny, dekstrometofanu, selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, inhibitorów MAO lub trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Po przerwaniu leczenia inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, a przed rozpoczęciem leczenia moklobemidem, konieczne jest zachowanie przerwy równej 4-5 okresom biologicznego półtrwania leku lub jego aktywnego metabolitu.
- Nie stosować u dzieci ze względu na brak dostatecznych badań klinicznych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby

Depresja związana jest ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa. Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji do czasu wystąpienia poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może się zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywana 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 zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami 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 leki 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, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Należy unikać stosowania moklobemidu u pacjentów pobudzonych lub podnieconych, chyba że jednocześnie są leczeni benzodiazepinami. U pacjentów, u których faza pobudzenia jest fazą przeważającą, produkt można podawać jednocześnie ze środkami uspokajającymi (np. benzodiazepinami) przez okres nie dłuższy niż 2-3 tygodnie.

U pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową mogą pojawić się epizody maniakalne.

Wymagana jest ostrożność podczas stosowania moklobemidu u pacjentów z nadczynnością tarczycy ze względu na możliwość reakcji nadciśnieniowej.

U pacjentów z myślami samobójczymi należy ograniczyć dawkowanie i ilość przepisanego leku do niezbędnego minimum. Pacjenci ci muszą być pod ciągłą kontrolą lekarską we wszystkich fazach leczenia.

Podobnie jak w leczeniu innymi lekami przeciwdepresyjnymi, należy zachować ostrożność podczas wczesnego etapu leczenia przeciwdepresyjnego, aż do uzyskania poprawy stanu psychicznego chorego ze względu na możliwość prób samobójczych.

Moklobemid, podobnie jak wszystkie inne leki przeciwdepresyjne, należy odstawiać stopniowo, aby zapobiec nawrotom choroby.

Pacjenci z niewydolnością wątroby wykazują zmniejszony klirens moklobemidu i tym samym wydłużony okres jego półtrwania. Zalecana dawka leku powinna być zmniejszona do 1/3 lub 1/2 zalecanej zwykłej dawki.

Chorzy z nadciśnieniem i nadwrażliwi na tyraminę powinni unikać spożywania pokarmów bogatych w tyraminę podczas leczenia moklobemidem.

Moklobemid może zaostrzyć objawy wytwórcze u chorych z depresją w przebiegu schizofrenii lub psychozy schizoafektywnej i dlatego u tych pacjentów nie należy stosować moklobemidu. Jeśli jest to możliwe, należy u nich kontynuować leczenie z użyciem neuroleptyków o przedłużonym działaniu.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Leku nie powinni przyjmować pacjenci cierpiący na rzadkie choroby dziedziczne, takie jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy Lappa czy zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Tyramina

Zalecane jest przyjmowanie moklobemidu po posiłkach w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa interakcji z tyraminą.

Ograniczenia dietetyczne dotyczące selektywnych inhibitorów MAO, a zwłaszcza selektywnych odwracalnych inhibitorów MAO typu A jakim jest moklobemid, są o wiele mniejsze w porównaniu do nieselektywnych inhibitorów MAO. Wykazano, że dopiero po przekroczeniu ilości 100-150 mg tyraminy w posiłku może pojawić się wzrost ciśnienia tętniczego, co jest praktycznie bardzo mało prawdopodobne, mając na względzie ilość tej aminy w pokarmach.

Tyramina należy do amin sympatomimetycznych o działaniu pośrednim. MAO znajdująca się w ścianie jelit rozkłada tę aminę i zapobiega jej wchłonięciu. Zahamowanie MAO powoduje wchłanianie się tyraminy i wywieranie przez nią działania ogólnego. Najbardziej niebezpieczny jest gwałtowny wzrost ciśnienia krwi, powodujący krwotoki mózgowo. Do produktów o dużej zawartości tyraminy należą niektóre sery (Boursalt, Cheddar, Camembert, Gruyere), napoje (wino, piwo) oraz marynowane śledzie, produkty drożdżowe, czekolada, soja.

Z badań przeprowadzonych u pacjentów otrzymujących dawkę leku 600 mg/dobę i średnią dawkę tyraminy zaobserwowano wzrost ciśnienia skurczowego krwi o 30 mmHg.

Chorzy z nadciśnieniem i wrażliwi na tyraminę powinni unikać spożywania pokarmów bogatych w tyraminę podczas leczenia moklobemidem.

Tabela I. Bezpieczeństwo jednoczesnego stosowania moklobemidu i innych leków.

Nie kojarzyć	klomipramina, petydyna, dekstropropoksyfen, dekstrometorfan, selegilina, inhibitory wychwyty 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

Leki przeciwdepresyjne

TLPD (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne)

Interakcja ma charakter interakcji farmakodynamicznej. Może dojść do zespołu serotoninowego w czasie jednoczesnego stosowania moklobemidu i klomipraminy, bądź w wyniku przedwczesnej zmiany leków, ich przedawkowania lub podawania w dawkach terapeutycznych bez zachowanej należytej przerwy. Nie należy rozpoczynać leczenia moklobemidem przed upływem tygodnia od odstawienia TPLD. Należy unikać jednoczesnego stosowania moklobemidu z TLPD (amitryptyliną, karbamazepiną, klomipraminą).

SI-5HT (inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny)

Możliwe są interakcje farmakokinetyczne moklobemidu z SI-5HT (moklobemid jest metabolizowany przy udziale CYP 2C, 2C19 i jest inhibitorem CYP 1A2, 2D6) oraz farmakodynamiczne (potencjalizacja działania serotonergicznego). Należy zachować odpowiednią przerwę po leczeniu inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny (2 tygodnie w przypadku paroksetyny i sertraliny, co najmniej 5 tygodni w przypadku fluoksetyny). Należy także unikać jednoczesnego stosowania leków o silnym działaniu serotoninowym ze względu na możliwość wystąpienia zespołu serotoninowego. Do rozpoznania zespołu serotoninowego niezbędna jest identyfikacja co najmniej trzech objawów. Do najczęściej występujących należą: zmiany stanu psychicznego, zaburzenia świadomości, pobudzenie psychoruchowe, splątanie, mioklonie, nadmierne odruchy, zlewne poty, dreszcze, drżenie mięśniowe, biegunka, zaburzenie koordynacji ruchowej, podwyższona temperatura, drgawki.

Leki przeciw parkinsonizmowi

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania moklobemidu i lewodopy, ponieważ może wystąpić przelom nadciśnieniowy. Natomiast jednoczesne stosowanie selegiliny i moklobemidu jest przeciwwskazane ze względu na potrzebę zachowania w tej sytuacji bezwzględnej diety dietetycznej w związku z całkowitym zahamowaniem monoaminooksydazy.

Inne leki

Cymetydyna

Cymetydyna jest silnym inhibitorem cytochromu P-450, co wpływa hamująco na metabolizm leku. U pacjentów otrzymujących jednocześnie cymetydynę i moklobemid konieczna jest redukcja dawkowania o 50%. Cymetydyna powoduje wzrost AUC (obszar pod krzywą zmian stężenia w czasie, tzw. całkowita dawka wchłonięta) moklobemidu. W stanie stężenia stacjonarnego (steady-state) stężenie moklobemidu jest dwukrotnie większe w przypadku jednoczesnego stosowania cymetydyny. Na podstawie przeprowadzonych badań u 8 zdrowych osób stwierdzono, że przyjmowanie cymetydyny 1 g/dobę przez dwa tygodnie, zwiększa średnio maksymalne stężenie moklobemidu w surowicy z 575 ng/ml do 787 ng/ml.

Dekstrometorfan

Jednoczesne przyjmowanie moklobemidu i mieszanek lekowych zawierających dekstrometorfan jest przeciwwskazane. Podczas jednoczesnego stosowania obu leków obserwowano działania niepożądane takie jak: zawroty głowy, drżenie, nudności i wymioty.

Metoprolol

Moklobemid przyjmowany jednocześnie z metoprololem może nasilić wpływ hipotensyjny tego leku.

Petydyna

Nie zaleca się kojarzenia moklobemidu z petydyną.

Opioidowe leki przeciwbólowe

Możliwe jest wystąpienie objawów sugerujących łagodny zespół serotoninowy.

Z badań przeprowadzonych na zwierzętach stwierdzono nasilenie toksycznego działania opioidów. Należy zachować ostrożność podczas podawania morfiny i fentanylu, wskazane jest dostosowanie dawki tych leków.

Objawy łagodnego zespołu serotoninowego wystąpiły u 73-letniej kobiety przyjmującej moklobemid, nortriptylinę i lit podczas podawania petydyny dożylnie.

Leki sympatykomimetyczne

Moklobemid nie powinien być stosowany jednocześnie z aminami sympatykomimetycznymi (np. amfetamina).

Leki przeciwnadciśnieniowe

Należy zachować szczególną ostrożność we wstępnej fazie leczenia pacjentów z nadciśnieniem ze względu na możliwość wpływu na ciśnienie krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Moklobemid może nasilać działanie ibuprofenu i prawdopodobnie także innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Dawki ibuprofenu należy odpowiednio zredukować.

4.5 Ciąża i laktacja

Ciąża

Może być stosowany u kobiet w ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

Laktacja

Brak udokumentowanych badań klinicznych przeprowadzonych u kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią.

Lek nie jest zalecany kobietom karmiącym piersią, ponieważ moklobemid jest wydzielany do mleka matek karmiących.

Podczas badań przeprowadzonych na 6 kobietach karmiących piersią otrzymujących pojedynczą dawkę 300 mg moklobemidu stwierdzono w ich mleku średnio 0,057% dawki początkowej moklobemidu i 0,031% głównego metabolitu Ro-12-8095 po 24 godzinach od przyjęcia leku.

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

Mimo że moklobemid uchodzi za środek, który nie zaburza zdolności prowadzenia pojazdów mechanicznych, obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu, należy zachować szczególną ostrożność zwłaszcza w początkowej fazie leczenia.

4.7 Działania niepożądane

Z badań przeprowadzonych na 60 pacjentach otrzymujących moklobemid w dawkach 601-750 mg/dobę wynika, że działania niepożądane mogą się nasilać po większych dawkach.

Zgłaszano przypadki myśli i zachowań samobójczych podczas leczenia produktem zawierającym moklobemid, a także w krótkim czasie po odstawieniu leku (patrz punkt 4.4.).

Działania niepożądane wymienione poniżej opisano zgodnie z następującą częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); 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 uczucie pełności w żołądku, ból brzucha, wymioty.

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

Zaburzenia serca

Często: tachykardia, palpitacja 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.

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.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: objawy zapalenia żył.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: suchość błony śluzowej jamy ustnej.

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

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 maniacką.

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

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie moklobemidu (nawet w dawce 20 g) jest mniej niebezpieczne niż przedawkowanie TPLD. Objawy występujące po przedawkowaniu to: senność, dezorientacja, nudności, osłabienie odruchów.

Przedawkowanie moklobemidu stosowanego równocześnie z innymi lekami może, podobnie jak w przypadku innych środków przeciwdepresyjnych, wywołać groźne dla życia objawy; konieczna jest wówczas hospitalizacja chorego.

Objawy przedawkowania pojawiają się zwykle po 6-12 godzinach, ale mogą wystąpić z opóźnieniem do 24 godzin po spożyciu produktu i mogą się jeszcze utrzymywać przez 3–4 dni. Objawy zwykle ustępują między 1 a 5 (7) dniem po przedawkowaniu.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Należy kontrolować podstawowe czynności życiowe. W zależności od potrzeb można zastosować środki wspomagające, np. płukanie żołądka z zastosowaniem węgla aktywowanego, sprowokować wymioty, kontrolować bilans płynów.

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 ok. 60-70% (dla placebo 30%). Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono efekt terapeutyczny zarówno w depresjach typu endogenego, jak i innych postaciach zaburzeń nastroju. Skuteczność leku jest prawdopodobnie większa w depresji endogennej bez objawów psychiatrycznych.

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 osiągane w czasie od 0,5 do 3,5 godziny (średnie $t_{max} = 49$ min).

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. Jediną 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 (ok. 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, utlenianiem 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 niezmienionej z moczem i ok. 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.

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

Substancja czynna: moklobemid 150 mg

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, magnezu stearynian, sodowy glikolan skrobi typ A, Poliwidon K29/32.

Otoczka: Opadry II - żółty (hypromeloza, tytanu dwutlenek, laktoza jednowodna, polietylenoglikol 300, triacetyna, tlenek żelaza żółty, tlenek żelaza czarny, tlenek żelaza czerwony).

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

Lek MOKLAR w postaci tabletek jest pakowany w blistry PCV/Aluminium.

Każdy blister zawiera 10 tabletek. W tekturowym pudełku znajdują się 3 blistry (łącznie 30 tabletek).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania.

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4

Republika Czeska

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
Pozwolenie Nr 9537

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

22.08.2002

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

29.07.2009