

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Moclobemid ratiopharm 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Moclobemid ratiopharm 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

*Moclobemid ratiopharm 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen:*

Yksi tabletti sisältää 150 mg moklobemidiä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 156.6 mg vedetöntä laktoosia.

*Moclobemid ratiopharm 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen:*

Yksi tabletti sisältää 300 mg moklobemidiä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 12,2 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Moclobemid ratiopharm 150 mg: Keltainen, päällystetty, soikea, kaksoiskupera tabletti, jonka ydin on valkoinen. Tabletin toisella puolella on jakouurre ja toisella puolella merkintä ”P” logo ”150”.

Moclobemid ratiopharm 300 mg: Valkoinen, päällystetty, soikea, kaksoiskupera tabletti, jonka ydin on valkoinen. Tabletin toisella puolella on jakouurre ja toisella puolella merkintä ”P” logo ”300”.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1. Käyttöaiheet

Moklobemidiä käytetään vaikeiden masennusjaksojen hoitoon.

### 4.2. Annostus ja antotapa

#### Aikuiset

Yleensä aloitusannos on 300 mg, joka otetaan jaettuina annoksina aterian jälkeen. Tabletit on otettava nesteen kera.

Annos voidaan tarvittaessa suurentaa 600 mg:aan vuorokaudessa. Annosta ei pitäisi kuitenkaan suurentaa ensimmäisellä hoitoviikolla, koska biologinen hyötyosuus suurenee sen aikana ja kliinistä vastetta ei ehkä saavuteta 1-3 viikkoon. Yksittäisissä tapauksissa hoitoannos voidaan pienentää asteittain 150 mg:aan vuorokaudessa saavutetun vaikutuksen mukaan.

### *Hoidon kesto*

Moklobemidihoitoa on jatkettava vähintään 4-6 viikkoa ennen kuin moklobemidin tehoa voidaan arvioida. Moklobemidihoitoa tulisi mieluiten jatkaa vielä 4-6 kuukauden ajan sen jälkeen kun oireet ovat hävinneet. Hoito tulee sen jälkeen lopettaa asteittain.

Masennuslääkkeiden, erityisesti MAO:n estäjien, käyttö on lopetettava asteittain vieroitusoireiden riskin pienentämiseksi.

### *Iäkkäät potilaat*

Annosta ei tarvitse erikseen sovittaa.

### Pediatriset potilaat

Koska kliinisiä tietoja moklobemidin käytöstä lapsilla ei ole, moklobemidia ei suositella käytettäväksi lapsilla.

### Potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse sovittaa potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Moklobemidin vuorokausiannos on puolitettava tai pienennettävä kolmannekseen potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta.

## **4.3. Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Akuutit sekavuustilat.
- Potilaat, joilla on feokromosytooma
- Moklobemidiä ei saa käyttää pediatrien potilaiden hoidossa, sillä kliininen kokemus lääkkeen vaikutuksista lapsilla puuttuu.
- Samanaikainen moklobemidihoito on vasta-aiheista seuraavien lääkkeiden käytön yhteydessä (ks. kohta 4.5):
  - selegiliini
  - 5-HT-takaisinoton estäjät tai muut masennuslääkkeet (mukaan lukien trisykliset masennuslääkkeet)
  - linetsolidi
  - triptaanit
  - petidiini
  - tramadoli
  - bupropioni
  - deksmetorfaani

## **4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### **Itsemurhat/itsemurha-ajatukset tai masennuksen paheneminen**

Masennukseen liittyy lisääntynyt alttius itsemurha-ajatuksiin, itsensä vahingoittamiseen ja itsemurhiin (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä alttius säilyy, kunnes itse taudissa tapahtuu merkittävää paranemista. Koska paranemista ei ehkä tapahdu ensimmäisten viikkojen aikana hoidon aloituksesta, tulee potilaita seurata tarkoin siihen saakka, että paranemista tapahtuu. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään, että itsemurha-alttius kasvaa taudin paranemisen alkuvaiheessa.

Potilaat, joilla on aiemmin ollut itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä, tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, ovat alttiimpia itsemurha-ajatuksille ja -yrityksille, ja heitä tulee tarkkailla erityisesti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloiduilla psykiatrisilla aikuispotilailla tehdyistä masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Riskialttiita potilaita tulee seurata tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen. Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) tulee kiinnittää huomiota mahdolliseen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymiseen tai -ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

Jos masennuspotilaan kliininen pääoire on eksitaatio tai agitaatio, häntä ei pitäisi hoitaa moklobemidillä lainkaan tai moklobemidiä olisi annettava vain yhdessä jonkin rauhoittavan lääkkeen kanssa enintään 2-3 viikon ajan. Jos moklobemidiä käytetään kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusjakson hoitoon, hoito voi laukaista maanisen jakson. Tällöin moklobemidihoito on lopetettava.

Jos moklobemidihoidon alussa esiintyy unettomuutta tai hermostuneisuutta tai värinää, voi olla syytä pienentää annosta tai antaa tilapäisesti oireenmukaista hoitoa. Jos potilaalla esiintyy maniaa tai hypomaniaa tai niihin viittaavia varhaisia oireita (suuriluuloisuus, hyperaktiivisuus (myös vuolas puhe), uhkarohkea impulsiivisuus), moklobemidihoito on keskeytettävä ja aloitettava vaihtoehtoinen hoito.

Muiden masennuslääkkeiden tavoin moklobemidi saattaa pahentaa skitsofreniaa tai skitsoaffektivista psykoosia sairastavien potilaiden skitsofreenisiä oireita. Tällaisten potilaiden hoidossa on jatkettava pitkävaikutteisten neuroleptien käyttöä, jos vain mahdollista.

Yleisesti ottaen moklobemidihoidon yhteydessä ei ole tarvetta ruokavalion rajoituksiin. Yliherkkyyttä tyramiinille voi kuitenkin esiintyä joillakin potilailla, joten kaikkia potilaita on kehotettava välttämään suuria määriä tyramiinia runsaasti sisältäviä ruokia (esim. kypsytetty juusto tai punaviini).

Herkillä yksilöillä voi ilmetä yliherkkyyksireaktioita. Mahdollisia oireita ovat ihottumat ja turvotukset.

Kuten muitakin psyykenlääkkeitä käytettäessä, on suositeltavaa välttää alkoholia, vaikka yhteisvaikutuksia alkoholin kanssa ei olekaan osoitettu.

Verenpainepotilaita on seurattava tarkoin moklobemidihoidon aikana. Teoriassa (farmakologisen vaikutustapansa vuoksi) MAO:n estäjät voivat johtaa hypertensiiviseen reaktioon potilailla, joilla on tyreotoksikoosi. Koska kokemuksia moklobemidihoidosta tällaisten potilaiden osalta ei ole, varovaisuutta on noudatettava moklobemidin määräämisessä heille.

Potilasta on kehotettava välttämään sympatomimeettisiä aineita, kuten efedriiniä, pseudoefedriiniä ja fenyylipropanoliamiinia (monet yskänlääkkeet sisältävät niitä).

Potilasta on myös kehotettava kertomaan moklobemidin käytöstään anestesiologille, jos hän tarvitsee leikkaushoitoa.

Serotoniinioreyhtymän syntymisen välttämiseksi varovaisuutta on noudatettava, jos samanaikaisesti annetaan muita serotoniinipitoisuutta nostavia lääkkeitä (esim. useat muut masennuslääkkeet ja etenkin, jos useampia lääkkeitä käytetään samanaikaisesti). Tämä koskee erityisesti masennuslääkkeinä käytettäviä klomipramiinia ja selektiivisiä serotoniinin (5-HT) takaisinoton estäjiä (SSRI) (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). SSRI- ja moklobemidihoidon välillä on pidettävä wash-out-jakso (ks. kohta 4.5).

Varovaisuutta on syytä noudattaa määrätessä moklobemidiä potilaille, joilla tiedetään olevan QT-ajan pidentymisen riski (esim. periytyvä LQTS, bradykardia ja/tai hypokalemia), sillä näillä potilailla saattaa esiintyä QT-ajan pidentymistä. Varovaisuutta tulee myös noudattaa, jos moklobemidiä käytetään yhdessä muiden QTc-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa.

Moklobemidin ja dekstrometorfaanin (esim. yskänlääkkeissä tai vilustumisoireiden hoitoon tarkoitetuissa lääkkeissä) samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Mäkikuismaa (*Hypericum*) sisältäviä fyto-terapeuttisia valmisteita on käytettävä varoen yhdessä moklobemidin kanssa, sillä yhteiskäyttö voi nostaa serotoniinipitoisuutta.

Moklobemidin käyttöä lasten hoidossa ei suositella (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminnan yhteydessä normaaliannosta on pienennettävä (ks. kohta 4.2).

Moklobemid ratiopharm -tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

#### **4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Moklobemidin samanaikainen käyttö selegiliinin, tramadolin tai linetsolidin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Moklobemidin ja triptaanien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska triptaanit ovat voimakkaita serotoniinireseptorin agonisteja ja metaboloituvat monoamiinioksidaasien (MAO) ja useiden sytokromi P450-entsyymien kautta, ja triptaanien kuten sumatriptaanin, ritsatriptaanin, tsolmitriptaanin, almotriptaanin, naratriptaanin, frovatriptaanin ja eletriptaanin plasmapitoisuudet kohoavat (ks. kohta 4.3).

Moklobemidin ja dekstrometorfaanin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). On raportoitu yksittäistapauksia vakavista keskushermostohaitoista, jotka ovat seuranneet moklobemidin ja dekstrometorfaanin samanaikaista käyttöä. Koska yskänlääkkeet ja vilustumisoireiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet voivat sisältää dekstrometorfaania, on annettava vaihtoehtoja, joissa dekstrometorfaania ei ole (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Eläimillä moklobemidi voimistaa opiaattien (esim. petidiinin, dekstrometorfaanin ja tramadolin) vaikutusta (ks. kohta 4.3). Opiaattien kuten morfiinin, fentanyylin ja kodeiinin annostusta voi olla tarpeen muuttaa. Moklobemidin yhdistäminen petidiiniin on vasta-aiheista, koska se lisää serotoniinisyndroomariskiä (sekavuus, kuume, kouristukset, ataksia, kiihtyneet refleksit, myoklonus, ripuli).

Moklobemidia saavien potilaiden hoidossa on syytä varovaisuuteen, jos hoitoon lisätään muita serotoniinipitoisuutta suurentavia lääkkeitä ja etenkin, jos käytetään useamman

lääkkeen yhdistelmää. Tämä varoitus koskee erityisesti masennuslääkkeitä kuten trisyklisiä masennuslääkkeitä, venlafaksiinia, fluoksetiinia, fluvoksamiinia, klomipramiinia, sitalopraamia, essitalopraamia, paroksetiinia, sertraliinia ja bupropionia, sillä yksittäistapauksissa on todettu useampia vakavia, serotonergiseen yliaktiivisuuteen (serotoniinireyhtymään) viittaavia oireita ja merkkejä samanaikaisesti, kuten hypertermiaa, sekavuutta, hyperrefleksiaa, jäykkyyttä, ärtyisyyttä, takykardiaa, verenpaineen nousua ja myokloniaa. Kuolemantapauksia on esiintynyt yhdistelmähoitojen yhteydessä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Jos em. oireiden yhdistelmiä ilmenee, on lääkärin seurattava potilaan tilaa huolellisesti (tarvittaessa potilas on otettava sairaalahoitoon) ja huolehdittava siitä, että potilaalle annetaan asianmukaista hoitoa.

Kun toinen masennuslääke vaihdetaan moklobemidihoitoon, suositellaan pidettäväksi ns. wash-out-jakso, jonka pituus määräytyy edeltävän masennuslääkkeen puoliintumisajan perusteella. SSRI-lääkkeillä on yleisesti ottaen pitkät puoliintumisajat, joten SSRI-lääkityksen lopettamisen jälkeen suositellaan käytetyn vaikuttavan aineen tai sen aktiivisen metaboliitin 4–5 puoliintumisajan mittaista wash-out-jaksoa ennen moklobemidihoidon aloittamista.

Pääsääntöisesti suositellaan 14 päivän väliä, kun siirrytään palautumattomista MAO-estäjistä (esim. feneltsiini, tranyylisyproamiini) moklobemidiin. Moklobemidihoitoon siirryttäessä annos ei saa ylittää 300 mg:aa/vrk ensimmäisen viikon aikana (ks. kohta 4.4).

Hoito trisyklisillä masennuslääkkeillä, MAO-estäjillä tai muilla masennuslääkkeillä voidaan aloittaa moklobemidihoidon lopettamista seuraavana päivänä.

Koska moklobemidin vaikutus on selektiivinen ja ohimenevä, sen taipumus yhteisvaikutuksiin tyramiinin kanssa on lievä ja lyhytaikainen. Tätä on myös osoitettu eläimillä ja ihmisillä suoritetuissa farmakologisissa tutkimuksissa (ks. kohta 4.4).

Pressorivaikutuksen tehostuminen oli vieläkin vähäisempää tai sitä ei ilmennyt lainkaan, kun moklobemidiä otettiin ruokailun jälkeen.

Moklobemidin normaaliannos on puolitettava tai pienennettävä kolmannekseen potilailla, joiden maksan toiminta on vakavasti heikentynyt mikrosomaalista sekatoimista oksidaasia salpaavien lääkkeiden, kuten simetidiinin, takia (ks. kohta 4.2).

CYP2C19-entsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden yhtäaikaisen käytön kanssa on noudatettava varovaisuutta, koska moklobemidi on tämän entsyymien inhibiittori. Näiden lääkkeiden (kuten protonipumpun estäjien (esim. omepratsoli), fluoksetiinin ja fluvoksamiinin) plasmapitoisuus voi kohota yhtäaikaisessa moklobemidin käytössä. Moklobemidi myös hillitsee omepratsolin metaboliaa nopeilla CYP2C19-metaboloijilla, mikä johtaa omepratsolialtistuksen kaksinkertaistumiseen.

Trimipramiinin ja maprotiilin yhtäaikaisen käytön kanssa on noudatettava varovaisuutta, koska näiden monoamiinien takaisinoton estäjien plasmapitoisuus kohoaa otettaessa yhtä aikaa moklobemidia.

Systeemisesti annettujen sympatomimeettien (esim. adrenergit) farmakologinen vaikutus saattaa voimistua ja pidentyä samanaikaisen moklobemidihoidon yhteydessä. Sympatomimeettien annosta on siksi mahdollisesti sovittava.

Kokemuksia moklobemidin ja buspironin samanaikaisesta annosta ihmiselle ei toistaiseksi ole. Hypertensiivistä kriisiä on kuitenkin raportoitu joissakin tapauksissa, kun muita MAO:n

estäjää on annettu yhtä aikaa buspironin kanssa. Siksi buspironin ja moklobemidin samanaikaista antoa ei suositella.

Kliinisten kokeiden tulokset viittaavat siihen, että moklobemidilla ei ole interaktioita hydroklooritiatsidin (HCT), hypertension, oraalisten ehkäisyväkkeiden, digoksiinin, fenpropromonin eikä alkoholin kanssa.

Koska sibutramiini on serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjä, joka voi voimistaa MAO-inhibiittoreiden vaikutusta, yhtäaikaista käyttöä moklobemidin kanssa ei suositella.

Yhtäaikaista käyttöä dekstropropoksifeenin kanssa ei suositella, koska moklobemidi voi voimistaa dekstropropoksifeenin vaikutuksia.

#### 4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Lisääntymistä koskevissa eläinkokeissa ei ole havaittu sikiöihin kohdistuvia riskejä, mutta moklobemidin käytön turvallisuutta ihmisen raskauden aikana ei ole osoitettu. Raskaudenaikaisesta hoidosta saatavissa olevat hyödyt on siksi punnittava sikiöön mahdollisesti kohdistuvia riskejä vastaan.

##### Imetys

Vaikka moklobemidi kulkeutuu rintamaitoon vain pieninä määrinä (noin 1/30 äidille annetusta annoksesta), imetyksen aikaisen moklobemidihoidon hyödyt tulisi punnita rintaruokittavana olevaan lapseen mahdollisesti kohdistuvia riskejä vastaan.

#### 4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Moklobemidin haittatapahtumaprofiili huomioon ottaen tämän lääkevalmisteen ei yleensä odoteta heikentävän suorituskykyä erittäin hyvää tarkkaavaisuutta vaativissa tehtävissä (esim. moottoriajoneuvolla ajo). Kunkin potilaan reaktioita on kuitenkin seurattava hoidon alkuvaiheessa.

#### 4.8. Haittavaikutukset

Moklobemidihoidon aikana havaitut haittavaikutukset ilmenevät pääasiassa ensimmäisten hoitoviikkojen aikana, minkä jälkeen ne vähenevät samanaikaisesti masennusjakson lievittymisen myötä. Tämä pätee erityisesti sellaisiin haittatapahtumiin, jotka liittyvät masennussairauteen ominaisluonteeseen, kuten ahdistuneisuuden, agitaation tai ärtyneisyyden tunteisiin ja mielialan vaihteluihin, joihin liittyy mania tai delirium.

Haittavaikutusten yleisyydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>				heikentynyt ruokahalu*, hypo-	

				natremia*	
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	univaikeus	agitaatio, ahdistuneisuus, levottomuus	itsemurhaajatukset, sekavuustilat (nämä ovat korjaantuneet nopeasti lääkityksen lopettamisen jälkeen)	itsemurhakäyttäytyminen, harhat*	
<b>Hermosto</b>	huimaus, päänsärky	parestesiat	makuuain häiriöt		
<b>Silmät</b>			näön heikkeneminen		
<b>Verisuonisto</b>		hypotensio	punoitus		
<b>Ruoansulatuselimestö</b>	suun kuivuminen, pahoinvointi	oksentelu, ripuli, ummetus			
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>		ihottuma	turvotus, kutina, nokkosihottuma		
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>					galaktorea
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		ärtyvyys	astenia		
<b>Tutkimukset</b>				serotoniini-syndrooma* (yhdessä serotoniinin pitoisuutta lisäävien lääkkeiden kuten serotoniinin takaisinoton estäjien ja muiden masennuslääkkeiden kanssa), maksan entsyymiarvojen nousu (ilman siihen liittyviä	

				klinisiä seurauksia)	
--	--	--	--	-------------------------	--

Haittavaikutukset, joita ei raportoitu kliinisissä kokeissa vaan ainoastaan lääkkeen käytön yhteydessä, on merkitty asteriskilla (\*).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

### **4.9. Yliannostus**

#### Tunnusmerkit

Pelkän moklobemidin yliannostuksesta seuraa yleensä lieviä ja korjaantuvia keskushermostoon liittyviä oireita sekä merkkejä ruoansulatuselimistön ärsytyksestä. Merkkejä agitaatiosta, aggressiivisuudesta ja käyttäytymismuutoksista on havaittu. Moklobemidi pidentää QT- ja QTc-aikaa yliannostuksessa ja EKG tulisi suorittaa moklobemidin yliannostuksissa.

#### Hoito

Yliannostuksen hoidossa tulisi keskittyä ensisijaisesti peruselintoimintojen ylläpitoon. Kuten muillakin masennuslääkkeillä, moklobemidin ja muiden lääkkeiden (esim. muut keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet) sekakäytöstä johtuvat yliannostukset voivat olla hengenvaarallisia. Siksi yliannostuspotilas on vietävä sairaalaan, ja häntä on seurattava tarkoin, jotta hänelle voidaan antaa asianmukaista hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1. Farmakodynamiikka**

*Farmakoterapeuttinen ryhmä:* Masennuslääke

*ATC-koodi:* N06AG02

Moklobemidi on masennuslääke, joka vaikuttaa aivojen monoaminergiseen neurotransmissioon estämällä palautuvasti monoamiinioksidaasia, lähinnä tyyppiä A (RIMA). Tämä vähentää noradrenaliinin, dopamiinin ja serotoniinin metaboliaa, jolloin näiden hermovälittäjäaineiden ekstrasellulaariset pitoisuudet suurenevät.

### **5.2. Farmakokinetiikka**

Suun kautta annettu moklobemidi imeytyy täydellisesti maha-suolikanavasta porttilaskimoon. Alkureitin metabolia maksassa pienentää elimistön saatavilla olevaa annosfraktiota (biologinen hyötyosuus, F). Fraktio pienenee selvemmin kerta-annostelussa (F=60 %) kuin



toistuvassa annostelussa (F=80 %). Lipofiilisten ominaisuuksiensa ansiosta moklobemidin jakaantumistilavuus elimistössä (V<sub>ss</sub>) on noin 1,2 l/kg. Moklobemidi sitoutuu plasman proteiineihin, lähinnä albumiiniin, suhteellisen heikosti (50 %). Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan tunnin kuluessa annostelusta. Toistuvassa annostelussa moklobemidin pitoisuus plasmassa suurenee ensimmäisen hoitoviikon ajan ja vakiintuu sitten. Kun vuorokausiannosta suurennetaan, vakiintuneen tilan pitoisuudet suurenevät suhteellisesti enemmän.

Moklobemidi metaboloituu lähes täydellisesti ennen eliminaatiota: alle 1 % annoksesta erittyy muuttumattomana munuaisteitse. Moklobemidi metaboloituu pääasiassa molekyylin morfoliiniolosassa tapahtuvien hapettumisreaktioiden kautta. Näin muodostuneet metaboliitit erittyvät munuaisteitse. Sellaisia hajoamistuotteita, joilla on farmakologista aktiivisuutta *in vitro* tai joita on todettu eläintutkimuksissa, esiintyy ihmisellä vain erittäin pieniä pitoisuuksia.

Plasmapuhdistuma on 20-50 l/h. Eliminaation puoliintumisaika on 1-4 tuntia, ja se pitenee suuriannoksisissa hoidossa metaboliareittien saturoitumisen takia.

Noin 2 % valkoihoisesta ja 15 % aasialaisesta väestöstä on osoitettu hitaiksi metaboloijiksi sytokromi P450 2C19 -isoentsyymin välityksellä tapahtuvassa hapettavassa maksametaboliassa. On todettu, että huippupitoisuus plasmassa (C<sub>max</sub>) ja AUC-arvo ovat noin 1,5 kertaa suurempia hitailla metaboloijilla kuin nopeilla metaboloijilla, kun molemmille annetaan yhtä suuri annos moklobemidiä.

### 5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan annostelun toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskeneissa tavanomaisissa prekliinisissä tutkimuksissa ei ole osoitettu mitään erityistä haittaa ihmiselle. Moklobemidiä ja sen metaboliitteja on löytynyt rottien amnionnesteestä, joka osoittaa että moklobemidi läpäisee istukkaesteen.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1. Apuaineet

#### Tabletin ydin:

*Moclobemid ratiopharm 150 mg ja Moclobemid ratiopharm 300 mg:*

Laktoosi, vedetön

Maissitärkkelys

Povidoni

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Magnesiumstearaatti.

#### Päällyste:

*Moclobemid ratiopharm 150 mg:*

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E 171)

Glyseroltriäsetaatti

Keltainen rautaoksidi (E 172).

*Moclobemid ratiopharm 300 mg:*

Hyproloosi  
Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E 171)  
Makrogoli 400.

## **6.2. Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3. Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4. Säilytys**

Ei erityisiä säilytysohjeita.

## **6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

HDPE-purkki ja PVC/alumiini-läpipainopakkaus.

Pakkauskoot:

150 mg: 10, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 90, 100, 100x1 ja 500 (10x50 sairaalapakkaus)  
kalvopäällysteistä tablettia

300 mg: 10, 16, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 100, 100 x 1 ja 500 (10x50 sairaalapakkaus)  
kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3  
D-89079 Ulm  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

16765

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.5.2002  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.5.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.8.2014