

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Aurorix 150 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 150 mg de moclobémide.

Chaque comprimé contient 148 mg de lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé ovale cylindrique biconvexe, sécable, de couleur jaune pâle, marqué « 150 »

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Dépression majeure.

Phobie sociale.

*Chez l'adulte, les critères diagnostiques DSM IV de la phobie sociale sont :*

- A. Une peur persistante et intense d'une ou plusieurs situations sociales ou bien de situations de performance durant lesquelles le sujet est en contact avec des gens non familiers ou bien peut être exposé à l'éventuelle observation attentive d'autrui. Le sujet craint d'agir (ou de montrer des symptômes anxieux) de façon embarrassante ou humiliante.*
- B. L'exposition à la situation sociale redoutée provoque de façon quasi systématique une anxiété qui peut prendre la forme d'une attaque de panique liée à la situation ou bien facilitée par la situation.*
- C. Le sujet reconnaît le caractère excessif ou irraisonné de la peur.*
- D. Les situations sociales ou de performance sont évitées ou vécues avec une anxiété et une détresse intenses.*
- E. L'évitement, l'anticipation anxieuse ou la souffrance dans la (les) situation(s) redoutée(s) sociale(s) ou de performance perturbent, de façon importante, les habitudes de l'individu, ses activités professionnelles (scolaires), ou bien ses activités sociales ou ses relations avec autrui, ou bien le fait d'avoir cette phobie s'accompagne d'un sentiment de souffrance important.*
- F. Chez les individus de moins de 18 ans, la durée est d'au moins 6 mois.*
- G. La peur ou le comportement d'évitement n'est pas lié aux effets physiologiques directs d'une substance (p.ex. une substance donnant lieu à abus, ou un médicament) ni à une affection médicale générale et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (p.ex. trouble panique avec ou sans agoraphobie, trouble anxiété de séparation, peur d'une dysmorphie corporelle, trouble envahissant du développement ou personnalité schizoïde).*
- H. Si une affection médicale générale ou un autre trouble mental est présent, la peur décrite en A est indépendante de ces troubles, p.ex. le sujet ne redoute pas de bégayer, de trembler dans le cas d'une maladie de Parkinson ou de révéler un comportement alimentaire anormal dans l'anorexie mentale (anorexia nervosa) ou la boulimie (bulimia nervosa).*

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

### **Dépression majeure**

Dose initiale : 300 mg/jour (en 2 prises) après les repas. Cette dose peut être augmentée à 600 mg/jour selon la gravité de la dépression. La dose quotidienne recommandée de la moclobémide peut donc s'échelonner entre 300 et 600 mg/jour. Etant donné que la biodisponibilité augmente au cours de la première semaine de traitement (voir rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques), l'accroissement de la dose ne se fera qu'après ce laps de temps.

La réponse individuelle du patient peut permettre la réduction de la dose quotidienne à 150 mg.

A la dose adéquate, l'effet devrait normalement se produire en l'espace de 2 à 3 semaines.

Si la réponse est insuffisante, la dose peut être augmentée à la dose maximale (600 mg/jour); au cas où il n'apparaît toujours aucun effet, le traitement devrait être interrompu.

Si la réponse est suffisante, la dose devrait être maintenue pendant au moins 4 semaines.

Ensuite, la dose devrait en général être diminuée lentement de moitié, sauf en cas de réapparition de symptômes.

Le traitement devrait de préférence être poursuivi jusqu'à disparition des symptômes pendant 4 à 6 mois.

La dose devrait ensuite être diminuée progressivement.

### **Phobie sociale**

La dose de départ sera de 300 mg par jour; elle sera portée à 600 mg par jour le quatrième jour. La dose efficace étant de 600 mg par jour, il est déconseillé de maintenir la dose de 300 mg par jour au-delà du troisième jour. La dose recommandée est de 600 mg par jour en deux prises.

Le traitement par 600 mg par jour sera poursuivi pendant 8 à 12 semaines afin d'évaluer l'efficacité du médicament.

La phobie sociale peut être une affection chronique; il est donc raisonnable d'envisager de continuer le traitement chez les patients qui y répondent. Les résultats d'études à long terme indiquent que l'efficacité du traitement par la moclobémide est maintenue lors d'un usage prolongé. Les patients doivent être réévalués périodiquement afin de décider s'il est nécessaire de poursuivre le traitement.

### **Instructions posologiques particulières**

#### *Patients âgés*

La posologie ne doit pas être spécialement adaptée chez la personne âgée

#### *Patients pédiatriques*

Aurorix ne peut pas être utilisé en pédiatrie par manque d'expérience clinique chez les enfants.

#### *Insuffisance rénale*

La posologie ne doit pas être spécialement adaptée chez l'insuffisant rénal.

#### *Insuffisance hépatique*

Chez les insuffisants hépatiques sévères les taux plasmatiques souhaitables seront obtenus en réduisant la dose quotidienne d'Aurorix à la moitié ou au tiers

#### *Patients traités par médicaments inhibant l'activité de la mono-oxygénase microsomiale*

Comme par exemple dans le cas de patients traités par la cimétidine, les taux plasmatiques souhaitables seront obtenus en réduisant la dose quotidienne d'Aurorix à la moitié ou au tiers (voir la rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions, ainsi que la rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

### **Mode d'administration**

Les comprimés pelliculés Aurorix sont destinés à l'administration orale. La dose doit être prise après le repas.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Etats confusionnels aigus.

L'administration concomitante d'Aurorix avec les médicaments suivants est contre-indiquée : sélégiline, buprion, triptans, péthidine, tramadol, dextrométhorphan, linézolide, tranylcypromine, phénelzine, nialamide). Voir rubriques 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions.

Aurorix ne peut pas être utilisé en pédiatrie par manque d'expérience clinique chez les enfants.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### **Mise en garde**

Comme c'est le cas avec d'autres antidépresseurs, le traitement par Aurorix peut entraîner une exacerbation des symptômes schizophréniques chez les patients dépressifs souffrant de psychoses schizophréniques ou schizoaffectives. Si possible, l'administration de neuroleptiques de longue durée d'action doit être poursuivie chez ces patients.

Pendant un traitement par Aurorix, il n'est généralement pas nécessaire de suivre des restrictions alimentaires spéciales. Il est toutefois conseillé, en raison de l'hypersensibilité de certains patients, d'éviter l'absorption de quantités importantes d'aliments très riches en tyramine. Des fromages très ou trop faits, facilement reconnaissables à leur odeur forte et leur goût très salé et piquant seront évités ou consommés en petites quantités (< 50 g).

En cas d'insuffisance hépatique sévère, la posologie sera réduite à la moitié ou au tiers.

La moclobémide ne peut pas être administrée en même temps que les inhibiteurs irréversibles des monoamines-oxydases (sélégiline, tranylcypromine, phénelzine, nialamide). Le traitement par la moclobémide peut être entrepris 48 heures après la fin d'un traitement par un inhibiteur irréversible des MAO à condition que les restrictions diététiques soient maintenues pendant une durée supplémentaire de 14 jours ou, sans restrictions diététiques, après un temps de latence de 15 jours après la fin d'un traitement par un inhibiteur irréversible des MAO.

Chez les patients prenant Aurorix, des médicaments complémentaires qui renforcent l'action de la sérotonine, tels que les ISRS, la mirtazapine, le millepertuis et beaucoup d'autres antidépresseurs, seront administrés avec prudence. Ceci est particulièrement vrai pour la clomipramine (voir la rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). La raison en est que dans des cas isolés, il y a eu une association de symptômes et de signes sérieux, incluant hyperthermie, confusion, augmentation des réflexes et myoclonie, qui sont indicatifs d'une suractivité sérotoninergique. Si de tels symptômes combinés surviennent, le patient sera étroitement surveillé par un médecin (et si nécessaire hospitalisé) et un traitement approprié sera administré. Un traitement par un antidépresseur tricyclique ou autre pourra être initié immédiatement après l'arrêt d'Aurorix (c.à.d. sans période d'interruption) et vice versa, pourvu que la même prudence soit observée. Lors du passage à Aurorix, la dose n'excédera pas 300 mg par jour pendant la première semaine (voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

Des phénomènes d'hypersensibilité tels qu'éruption cutanée, oedème, peuvent survenir chez des sujets sensibles.

Aurorix contient du lactose. Les patients présentant de rares problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne prendront pas ce médicament.

Les patients seront informés d'avertir les anesthésistes de la prise de ce médicament en cas d'intervention chirurgicale.

Des effets indésirables sévères au niveau du système nerveux central ont été rapportés dans de très rares cas ayant reçu Aurorix en association avec du dextrométhorphan. Comme les médications utilisées pour combattre la toux et les refroidissements peuvent contenir du dextrométhorphan, elles ne doivent pas être absorbées sans consultation préalable du médecin, de sorte que des médicaments analogues, mais dépourvus de dextrométhorphan, puissent être prescrits (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Des considérations pharmacologiques théoriques indiquent que les inhibiteurs des monoamines-oxydases peuvent précipiter une réaction hypertensive chez les patients atteints de thyrotoxicose ou de phéochromocytome. Faute d'expérience avec Aurorix dans ce groupe de la population, la prudence est de rigueur avant de prescrire le médicament.

Des produits phytothérapeutiques à base de millepertuis (*Hypericum*) doivent être utilisés avec prudence lorsqu'ils sont combinés avec la moclobémide car cette association peut faire augmenter la concentration en sérotonine.

## **Précautions**

### **Suicide/ idées suicidaires ou détérioration de l'état clinique**

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, voire d'**automutilation** et de suicide (comportements de type suicidaire). Ce risque persiste tant qu'une rémission significative n'est pas survenue. Comme une amélioration peut ne pas survenir durant les premières semaines de traitement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à ce qu'une telle amélioration survienne. L'expérience clinique générale montre que le risque de suicide peut augmenter dans les premières phases de la guérison.

D'autres troubles psychiatriques pour lesquels Aurorix est prescrit peuvent aussi être associés à un risque accru de comportements de type suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Dès lors, les précautions à observer lors du traitement des patients atteints d'un trouble dépressif majeur doivent être les mêmes que celles à observer chez des patients atteints d'autres troubles psychiatriques.

Les patients ayant des antécédents de comportements de type suicidaire, ou ceux présentant un degré significatif d'idées suicidaires avant le début du traitement sont connus comme étant à plus grand risque d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide ; ils devront dès lors faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse des essais cliniques contrôlés par placebo des médicaments antidépresseurs chez des patients adultes de moins de 25 ans atteints de troubles psychiatriques montre un risque accru de comportement suicidaire avec les antidépresseurs, en comparaison au placebo.

Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, doit accompagner le traitement médicamenteux, tout particulièrement au début de celui-ci, ainsi qu'après chaque changement de posologie. Les patients (et les personnes qui s'occupent de leurs soins) doivent être avisés de la nécessité de surveiller toute détérioration de l'état clinique, tout comportement ou idée suicidaire, de même que tout changement inhabituel de comportement, et de demander immédiatement un avis médical si de tels symptômes apparaissent.

L'insomnie, la nervosité ou l'agitation au début du traitement avec la moclobémide peut justifier une diminution de la dose ou un traitement symptomatique temporaire. En cas de manie ou d'hypomanie ou en cas d'apparition de symptômes précoces de ces réactions (folie de grandeur, hyperactivité (y compris la logorrhée), impulsivité sans limites), le traitement à la moclobémide sera interrompu et un traitement alternatif initié.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

La moclobémide est métabolisée en partie par les enzymes polymorphes CYP2C19 et CYP2D6. Voir rubrique 5.2. Propriétés pharmaceutiques.

La prudence s'impose en cas d'utilisation concomitante de médicaments métabolisés par CYP2C19 parce que la moclobémide est un inhibiteur de cet enzyme. La concentration plasmatique de ces médicaments (comme les inhibiteurs de la pompe à protons, par exemple l'omeprazole, la fluoxétine et la fluvoxamine) peut augmenter lorsqu'ils sont utilisés ensemble avec la moclobémide. Pareillement la moclobémide inhibe le métabolisme de l'omeprazole chez des patients métaboliseurs extensifs résultant en une augmentation des concentrations plasmatiques de l'omeprazole.

La moclobémide ne peut pas être administrée en même temps que les inhibiteurs irréversibles des monoamines-oxydases (sélégiline, linézolide, tranlycypromine, phénelzine, nialamide). Le traitement par la moclobémide peut être entrepris 48 heures après la fin d'un traitement par un inhibiteur irréversible des MAO à condition que les restrictions diététiques soient maintenues pendant une durée supplémentaire de 14 jours ou, sans restrictions diététiques, après un temps de latence de 15 jours après la fin d'un traitement par un inhibiteur irréversible des MAO.

Chez l'animal, Aurorix potentialise les effets des opiacés. Par conséquent, chez l'homme un ajustement de la posologie semble donc nécessaire pour les opiacés, comme la morphine, le fentanyl et la codéine.

L'association avec la péthidine est contre-indiquée à cause du risque augmenté d'un syndrome sérotoninergique (confusion, fièvre, convulsions, ataxie, hyperreflexie, myoclonus, diarrhée).

Les études de pharmacologie clinique démontrent une interaction beaucoup plus faible d'Aurorix avec la tyramine que celle observée avec les inhibiteurs irréversibles de la monoamine-oxydase, surtout lorsque le médicament est absorbé en fin de repas. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle l'administration postprandiale d'Aurorix est préconisée. Il est néanmoins conseillé d'éviter l'absorption d'aliments contenant des quantités élevées de tyramine, en raison de l'hypersensibilité de certains sujets (voir également rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

La co-administration d'Aurorix avec les triptans est contre-indiquée, parce qu'il s'agit d'agonistes puissants du récepteur de sérotonine et parce qu'ils sont métabolisés par les monoamines-oxydases (MAOs) et par plusieurs enzymes du type cytochrome P-450 et aussi parce que les concentrations plasmatiques des triptans augmentent. C'est notamment le cas pour le sumatriptan, le rizatriptan, le zolmitriptan, l'almotriptan, le naratriptan, le frovatriptan et l'élétriptan.

La co-administration d'Aurorix avec le tramadol est contre-indiquée.

La dose journalière de moclobémide doit être diminuée par la moitié ou au tiers chez des patients dont le métabolisme hépatique est très inhibé par un médicament qui bloque l'activité microsomiale mixed function oxidase comme la cimétidine (voir section 4.2 Posologie et mode d'administration).

Il est possible que l'effet pharmacologique des sympathicomimétiques administrés par voie générale soit potentialisé et prolongé lors d'un traitement concomitant par Aurorix (par exemple les adrénérgiques).

Chez les patients prenant Aurorix, des médicaments complémentaires qui renforcent l'action de la sérotonine, tels que les ISRS, la mirtazapine, et beaucoup d'autres antidépresseurs, seront administrés avec prudence. Ceci est particulièrement vrai pour les antidépresseurs comme la venlafaxine, fluvoxamine, clomipramine, citalopram, escitalopram, paroxétine, sertraline, bupropion. La raison en est que dans des cas isolés, il y a eu une association de symptômes et de signes sérieux, incluant hyperthermie, confusion, augmentation des réflexes et myoclonie, qui sont indicatifs d'une suractivité sérotoninergique. Si de tels symptômes combinés surviennent, le patient sera étroitement surveillé par un médecin (et si nécessaire hospitalisé) et un traitement approprié sera administré. Un traitement par un antidépresseur tricyclique ou autre pourra être initié le jour après l'arrêt de la moclobémide. Lors du passage d'un ISRS à Aurorix, la demi-vie du premier doit être vérifiée (voir rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Généralement, un intervalle de 14 jours est recommandé pour passer d'un inhibiteur MAO irréversible à la moclobémide (par exemple phénelzine, tranlycypromine)..

L'utilisation concomitante du Millepertuis (*Hypericum*) n'est pas recommandée car elle peut faire augmenter la concentration en sérotonine dans le système nerveux central.

Des cas isolés de réactions indésirables sévères au niveau du système nerveux central ont été rapportés après l'administration concomitante d'Aurorix et de dextrométhorphan. Etant donné que les médicaments contre la toux et le refroidissement peuvent contenir du dextrométhorphan, ils ne seront pas pris sans la consultation préalable d'un médecin et si possible, des alternatives ne contenant pas de dextrométhorphan seront administrées (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Des données issues d'études cliniques suggèrent qu'il n'existe pas d'interaction entre la moclobémide et l'hydrochlorothiazide (HCT) utilisés chez les patients hypertendus, ni avec les contraceptifs oraux, la digoxine, la phenprocoumone et l'alcool.

Comme la sibutramine est un inhibiteur de la réabsorption de la sérotonine et de la noradrénaline, qui pourrait faire augmenter l'effet des inhibiteurs MAO, son utilisation concomitante avec la moclobémide n'est pas recommandée.

La prudence s'impose en cas d'utilisation concomitante de la trimipramine et de la maprotiline avec la moclobémide parce que les concentrations plasmatiques de ces inhibiteurs du reuptake des monoamines peuvent augmenter.

L'utilisation concomitante du dextropropoxyphène n'est pas recommandée parce que la moclobémide peut accentuer les effets du dextropropoxyphène.

La coadministration d'Aurorix avec selegiline ou avec linezolid est contreindiquée.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Les études de reproduction chez l'animal n'ont pas révélé de foetotoxicité, mais l'innocuité d'Aurorix chez les femmes enceintes n'a pas été établie. C'est pourquoi le risque pour le fœtus sera mis en balance avec le bénéfice escompté pour la mère.

## Lactation

Bien qu'il ne passe qu'une faible quantité d'Aurorix dans le lait maternel (environ 1/30ième de la dose maternelle, après correction en fonction du poids corporel) le bénéfice escompté par le maintien du traitement pendant la période d'allaitement doit être mis en balance avec le risque éventuel pour l'enfant.

### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Au cours d'un traitement par Aurorix, il n'y a généralement pas lieu de s'attendre à une baisse des performances lors d'activités requérant une pleine capacité d'attention (conduite d'un véhicule, par exemple). Néanmoins, les réactions individuelles doivent être surveillées durant la phase initiale du traitement.

### 4.8 Effets indésirables

Dans les classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont énumérés par ordre de fréquence (nombre attendu de patients qui présenteront l'effet indésirable) en utilisant les catégories suivantes:

Très fréquent ( $\geq 1/10$ )

Fréquent ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )

Peu fréquent ( $\geq 1/1.000$  to  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10.000$  to  $< 1/1.000$ )

Très rare ( $< 1/10.000$ )

Inconnu (fréquence ne pouvant être estimée sur base des données disponibles)

#### Troubles du métabolisme et de la nutrition:

Rare: Appétit diminué\*  
Hyponatriémie\*

#### Affections psychiatriques:

Très fréquent: Troubles du sommeil

Fréquent: Agitation, anxiété, nervosité

Peu fréquent: Envies suicidaires  
Etat confusionnel (ces effets disparaissent rapidement avec l'arrêt de la thérapie)

Rare: Comportement suicidaire, illusions\*

#### Affections du système nerveux:

Très fréquent: Vertiges, Céphalées

Fréquent: Paresthésies

Peu fréquent: Dysgueusie

#### Affections oculaires:

Peu fréquent: Troubles visuels

**Affections vasculaires:**

Fréquent: Hypotension

Peu fréquent: Flush

**Affections gastro-intestinales:**

Très fréquent: Bouche sèche, nausée

Fréquent: Vomissement, diarrhée, constipation

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané:**

Fréquent: Rash

Peu fréquent: Oedème, prurit, urticaire

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration:**

Fréquent: Irritabilité

Peu fréquent: Asthénie

**Investigations:**

Rare: Syndrome sérotoninergique\* (lorsque coadministré avec des médicaments qui augmentent la sérotonine, comme les ISRS et plusieurs autres antidépresseurs)  
Augmentation des enzymes hépatiques (sans séquelle clinique)

\*: l'astéris indique les effets secondaires qui n'ont pas été rapportés dans le cadre des études cliniques, mais après commercialisation (\*)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles. Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be). e-mail : [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be).

**4.9 Surdosage**

**Symptômes**

Un surdosage d'Aurorix seul provoque généralement des symptômes peu importants et réversibles au niveau du système nerveux central ainsi que des signes d'irritation gastro-intestinale

**Traitement**



Le traitement consistera en un support des fonctions vitales.

Comme c'est le cas avec les autres antidépresseurs, les surdosages d'Aurorix associé à d'autres substances (par ex. celles agissant sur le système nerveux central), peuvent mettre la vie en danger. Les patients doivent donc être hospitalisés et soumis à une étroite surveillance afin qu'un traitement approprié puisse être mis en oeuvre.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : antidépresseur, inhibiteur des monoamines-oxydases.

Code ATC : N06AG02

La moclobémide est un antidépresseur qui agit sur les neurotransmetteurs monoaminergiques cérébraux en inhibant, de façon réversible, la monoamine-oxydase (MAO), préférentiellement (expériences in vitro) celle de type A. Il en résulte une réduction du métabolisme de la noradrénaline, de la dopamine et de la sérotonine, ce qui donne lieu à des concentrations extracellulaires accrues de ces neuromédiateurs.

Par son effet stimulant sur l'humeur et l'activité psychomotrice, Aurorix diminue les symptômes tels que la dysphorie, la fatigue, l'absence d'énergie et l'incapacité à se concentrer. Ces effets apparaissent le plus souvent endéans la première semaine de traitement. Aurorix soulage également les symptômes liés à la phobie sociale.

Bien qu'Aurorix n'a pas de propriété sédatrice, il améliore la qualité du sommeil chez la plupart des patients dépressifs en quelques jours. Aurorix ne porte pas atteinte à la vigilance.

Lors des études à court et à long terme chez l'animal, la toxicité s'est avérée faible. Aucune toxicité cardiaque n'a été observée.

On observe dans de rares cas une élévation des enzymes hépatiques sans traduction clinique.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

#### Absorption

Après administration orale, la moclobémide est entièrement résorbée dans la circulation portale à partir du tractus gastro-intestinal. Etant donné l'effet de premier passage dans le foie, la fraction de principe actif disponible sur le plan systémique (biodisponibilité) est diminuée. Cependant, il se produit une saturation de ces processus métaboliques au cours de la 1ère semaine de traitement (doses de 300-600 mg/j.), ce qui a comme conséquence que la biodisponibilité devient complète. La concentration plasmatique maximale est atteinte dans l'heure qui suit l'administration. Lors de prises répétées, la concentration plasmatique de la moclobémide augmente au cours de la première semaine de traitement et se stabilise par la suite. Une augmentation de la dose quotidienne entraîne une élévation des concentrations plasmatiques à l'équilibre supérieure à celle qui serait proportionnellement attendue.

#### Distribution

Du fait de ses propriétés lipophiles, la moclobémide diffuse très largement dans l'organisme; le volume apparent de distribution ( $V_{ss}$ ) est de 1,0 l/kg environ. La liaison aux protéines plasmatiques - principalement à l'albumine - est relativement faible (50 %). Des quantités insignifiantes sont excrétées dans le lait humain.

### Biotransformation

La moclobémide est presque entièrement métabolisée avant d'être éliminée de l'organisme. La métabolisation intervient en grande partie via des réactions oxydatives sur la fraction morpholine de la molécule. Les produits de dégradation, pour lesquels une activité pharmacologique a été mise en évidence lors d'études in vitro ou chez l'animal, ne sont présents qu'en très faibles concentrations dans la circulation systémique chez l'homme. La moclobémide est métabolisée en partie par les enzymes polymorphes CYP2C19 et CYP2D6. Le métabolisme du médicament peut donc être affecté chez les métaboliseurs faibles, que l'origine en soit génétique ou due à l'absorption de médicaments (inhibiteurs métaboliques). Deux études menées pour connaître l'ampleur de ces effets ont suggéré que, en raison de l'existence de multiples voies alternatives de métabolisation, il n'y a généralement aucun effet clinique et qu'il n'est pas nécessaire de modifier la posologie (voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

### Elimination

La moclobémide est rapidement éliminée de l'organisme. La clairance sanguine est approximativement de 20-50 l/heure. La demi-vie d'élimination moyenne en cas d'administrations multiples (300 mg deux fois par jour) est approximativement de 3 heures et se situe entre 2 et 4 heures chez la plupart des patients. Moins de 1 % de la dose est excrété par voie rénale sous forme inchangée. Les métabolites sont également éliminés par voie rénale.

### Propriétés pharmacocinétiques dans des populations particulières

#### Patients âgés

Les paramètres de l'absorption et de l'élimination restent inchangés chez les patients âgés.

#### Patients avec diminution de la fonction rénale

Une maladie rénale ne modifie pas les caractéristiques d'élimination de la moclobémide.

#### Patients avec diminution de la fonction hépatique

Le métabolisme de la moclobémide est diminué en cas d'insuffisance hépatique avancé (voir la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données précliniques, basées sur des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicité après dose unique et après doses multiples, de génotoxicité, le potentiel carcinogénique et la toxicité au niveau de la reproduction n'indiquait pas de problèmes particuliers pour l'homme et associé avec la moclobémide.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau

Lactose

Amidon de maïs

Polyvidone

Amyloglycolate sodique

Stéarate de magnésium

Enrobage

Hypromellose

Ethylcellulose

Macrogol 6.000

Talc

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E172)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

5 ans

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Conserver à température ambiante (15-25°C)

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes (alu/PVC) en boîte de 100 comprimés ou en emballage clinique de 100 comprimés en plaquettes (alu/PVC) en dose unitaire.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Meda Pharma s.a. – Chaussée de la Hulpe 166 – 1170 Bruxelles

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE157482

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

**Date de première autorisation :** 28/02/1992

Date de dernier renouvellement : 04/08/2008

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE / APPROBATION DU TEXTE**

Date d'approbation : 03/2015

