

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Aurorix 150 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 filmdragerad tablett innehåller 150 mg moklobemid.

Hjälpämne med känd effekt:

Laktosmonohydrat 148 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Ljusgul, oval, bikonvex tablett med brytskåra, märkt 150.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Egentlig depression med melankoli. Djupa eller långvariga egentliga depressioner utan melankoli. Bipolärt syndrom med egentlig depression. Social fobi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Depression: Rekommenderad begynnelsesdos är 300 mg dagligen, vanligtvis uppdelad i 2–3 doser. Vid svårare depressioner kan dosen ökas upp till 600 mg dagligen. Då biotillgängligheten ökar under de första dagarna, bör doshöjning ske först efter en veckas behandling (se vidare under 5.2 *Farmakokinetiska egenskaper*). Det individuella svaret hos patienten kan medge en sänkning av den dagliga dosen. Utvärdering av klinisk effekt bör göras efter 4–6 veckors behandling. Behandling av en depression i sin helhet tar dock omkring 3–6 månader.

Social fobi: Behandlingen inleds med 300 mg dagligen. Dosen bör ökas dag 4 till 600 mg dagligen, uppdelad på två tillfällen. Behandling med dosen 600 mg dagligen bör pågå 8–12 veckor för att den kliniska effekten skall kunna utvärderas.

Lägsta möjliga dos ska väljas vid behandling av äldre patienter.

Aurorix är kontraindicerad till barn (se avsnitt 4.3).

Hos patienter med starkt försämrad leverfunktion eller om patienten samtidigt får ett annat läkemedel som starkt hämmar moklobemids metabolism, bör dygnsdosen minskas (se avsnitt 4.5 *Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner* och avsnitt 5.2 *Farmakokinetiska egenskaper*).

Om behandling med Aurorix avbryts kan behandling med tricykliskum eller annat antidepressivum påbörjas påföljande dygn. Efter avslutad behandling med serotoninåterupptagshämmare bör viss tid gå innan behandling med moklobemid påbörjas, med hänsyn till serotoninåterupptagshämmarens halveringstid (se avsnitt 4.5 *Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner* och avsnitt 5.2 *Farmakokinetiska egenskaper*).

Administreringssätt

För att minimera risken för tyramininteraktion skall Aurorix tas direkt efter maten.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig användning av följande läkemedel (se avsnitt 4.5 *Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner*):

- Selegilin
- Bupropion
- Triptaner
- Petidin
- Tramadol
- Dextrometorfan
- Linezolid

Akuta förvirringstillstånd.

Aurorix skall för närvarande inte användas på barn då det saknas klinisk erfarenhet av sådan behandling.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid nedsatt leverfunktion, se 4.2 *Dosering och administrationssätt*. Extra uppmärksamhet bör fästas vid denna patientgrupp då stora interindividuella skillnader föreligger.

Liksom för andra antidepressiva medel kan moklobemid förvärra schizofrena symtom hos depressiva patienter med schizofrena eller schizoaffektiva psykoser. Om möjligt bör behandling med långverkande neuroleptika fortsätta hos dessa patienter.

Överkänslighet kan inträffa hos känsliga individer. Symtomen kan vara hudutslag och ödem.

Teoretiska farmakologiska överväganden indikerar att MAO-hämmare kan utlösa en hypertensiv reaktion hos patienter med tyreotoxikos eller feokromocytom. Eftersom erfarenheten med moklobemid i denna patientgrupp saknas, bör försiktighet iakttas när det gäller förskrivning av moklobemid.

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av moklobemid och buprenorfin kan leda till serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.5).

Om samtidig behandling med buprenorfin är kliniskt motiverad, rekommenderas noggrann observation av patienten, särskilt vid behandlingsstart och vid dosökningar.

Symtom på serotonergt syndrom kan vara förändrad psykisk status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

Om serotonergt syndrom misstänks ska dosminskning eller utsättning av behandlingen övervägas, beroende på symtomens svårighetsgrad.

Läkemedel som ökar serotonin såsom många andra antidepressiva medel (särskilt i kombination med flera andra läkemedel) bör ges med försiktighet till patienter som använder moklobemid. Detta gäller särskilt för klomipramin (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Samtidig administrering av moklobemid och dextrometorfan, som kan finnas i hostdämpande läkemedel är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 *Kontraindikationer* och avsnitt 4.5 *Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner*).

För behandling med moklobemid krävs inga dietrestriktioner vid normala matvanor. Alla patienter avrådes dock från att äta stora mängder tyraminrik föda, t ex ost. Detta beror på att vissa patienter kan vara överkänsliga mot tyramin.

Behandling av äldre ska ske med försiktighet och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt. Effekt och behov av behandling ska utvärderas kontinuerligt.

(Traditionellt) växtbaserade läkemedel som innehåller Johannesört (*hypericum*) bör användas med försiktighet i kombination med moklobemid eftersom detta kan öka serotoninkoncentrationen.

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självskador och suicid. Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, eller uppträder ännu senare, bör patienten följas noggrant till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna.

Andra psykiska tillstånd för vilka Aurorix förskrivs kan också vara associerade med ökad risk för suicidalt beteende. Dessa tillstånd kan dessutom vara komorbida med egentlig depression. De försiktighetsmått som iakttas vid behandling av patienter med egentlig depression bör därför också iakttas vid behandling av patienter med andra psykiatriska sjukdomar.

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidalitet eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras noga under behandlingen. En meta-analys baserad på placebo-kontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år.

Patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel, och speciellt sådana som har en hög risk för suicidalt beteende, skall följas noga i de tidiga faserna av behandlingen och vid

dosförändringar. Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende/suicidtankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

Hos patienter med manodepressiv psykos kan en förskjutning mot den maniska fasen äga rum. Deprimerade patienter med excitation och oro som huvudsymtom bör helst inte behandlas med moklobemid. Om behandling ändå bedöms som nödvändig, bör den kombineras med något lugnande medel (t ex bensodiazepiner).

Sömnlöshet eller nervositet eller darrningar i början av behandlingen med moklobemid kan motivera en minskning av dosen eller tillfällig symtomatisk behandling. Vid förekomst av mani eller hypomani, eller uppkomsten av tidiga symptom på sådana reaktioner (grandiositet, hyperaktivitet inklusive ökad språksamhet, vårdslös impulsivitet), ska behandling med moklobemid avbrytas och alternativ behandling inledas.

Aurorix filmdragerade tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med Aurorix bör undvikas:

Selegilin: Samtidig behandling med selegilin är kontraindicerad.

Linezolid är en reversibel, icke-selektiv hämmare av monoaminoxidas. Linezolid ska därför ej ges samtidigt med andra hämmare av monoaminoxidas A eller B.

Tramadol: Samtidig behandling med tramadol är kontraindicerad.

Petidin: Samtidig användning är kontraindicerad.

Eftersom effekten av Aurorix är selektiv och reversibel är benägenheten till interaktion med tyramin lindrig och kortvarig vilket visats i farmakologiska studier på djur och människa (se avsnitt 4.4 *Varningar och försiktighet*).

Förstärkningen av pressoreffekten var ännu lägre eller uteblev när moklobemid gavs efter en måltid.

Samtidig användning av dextropropoxifen rekommenderas inte eftersom moklobemid kan förstärka effekterna av dextropropoxifen.

Enstaka fall av allvarliga CNS-biverkningar har rapporterats efter samtidig administrering av Aurorix och dextrometorfan. Eftersom hostmediciner kan innehålla dextrometorfan bör de inte användas av patient utan samråd med läkare. Om möjligt bör alternativ som inte innehåller dextrometorfan användas (se avsnitt 4.4 *Varningar och försiktighet*).

Läkemedel som ökar serotonin, såsom många andra antidepressiva medel (särskilt i kombination med flera andra läkemedel) bör ges med försiktighet till patienter som behandlas med Aurorix. Detta gäller särskilt för antidepressiva medel såsom klomipramin, fluoxetin, citalopram, escitalopram, paroxetin, sertralin, fluvoxamin, venlafaxin och bupropion. Detta beror på att i enstaka fall har det funnits en kombination av allvarliga symptom och tecken, däribland hypertermi, förvirring, hyperreflexi och myoklonus, som tyder på serotonerg överaktivitet. Skulle sådana kombinerade symptom uppträda bör patienten observeras noggrant av läkare (och vid behov vårdas på sjukhus) och lämplig behandling sättas in. Behandling med ett tricykliskt eller annat antidepressivum kan påbörjas påföljande dygn efter utsättandet av moklobemid. När man byter från en serotoninåterupptagshämmare till moklobemid bör viss tid förflyta med hänsyn till halveringstiden av den förstnämnda innan behandling med moklobemid påbörjas (se avsnitt 4.4 *Varningar och försiktighet*). Generellt bör 14 dagar gå mellan preparatbyte till moklobemid från en irreversibel MAO-hämmare (t.ex. fenelzin, tranylcypromin).

Samtidig administrering av Aurorix med triptaner (t.ex. sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan, almotriptan, naratriptan, frovatriptan och eletriptan) är kontraindicerat, eftersom dessa är potenta serotoninreceptoragonister och metaboliseras av monoaminoxidas (MAO) samt olika cytokrom P450-enzym och plasmakoncentrationen av triptanerna ökar. Samtidig användning av Johannesört (hypericum) rekommenderas inte eftersom det kan öka serotoninkoncentrationen i centrala nervsystemet.

Data från kliniska studier tyder på att inga interaktioner finns mellan moklobemid och hydroklortiazid (HCT) (hos patienter med hypertoni), p-piller, digoxin, fenprokumon och alkohol.

Samtidig behandling med sibutramin rekommenderas inte eftersom sibutramin är en noradrenalin-serotoninåterupptagshämmare vilket kan öka effekten av MAO-hämmare.

Följande kombinationer med Aurorix kan kräva dosanpassning:

Den dagliga dosen av moklobemid bör minskas till hälften eller en tredjedel hos patienter vars levermetabolism är minskad på grund av hämning av metaboliserande enzym (CYP450) vid samadministrering av cimetidin (se avsnitt 4.2 *Dosering och administreringssätt*).

Den farmakologiska effekten av systemiskt tillförda sympatomimetika kan förstärkas och förlängas vid samtidig behandling med moklobemid (t ex adrenergika).

Zolmitriptan: Vid samtidig administrering av moklobemid ses en liten ökning av AUC för zolmitriptans moderförening och en trefaldig ökning av AUC för den aktiva metaboliten. Zolmitriptans serotonerga effekter kan även förstärkas av MAO-hämmare. Därför rekommenderas högst 5 mg zolmitriptan vid samtidig behandling med moklobemid samt att dessa läkemedel ej ska ges samtidigt om moklobemid ges i en högre dos än 150 mg 2 gånger dagligen.

Försiktighet bör iaktas vid samtidig användning av läkemedel som metaboliseras av CYP2C19 eftersom moklobemid är en hämmare av detta enzym. Plasmakoncentrationen av dessa substanser (såsom protonpumpshämmare (t ex omeprazol), fluoxetin och fluvoxamin) kan öka vid samtidig användning av moklobemid. Moklobemid inhiberar metabolismen av omeprazol hos snabba CYP2C19-metaboliserare vilket resulterar i en fördubblad exponering

av omeprazol. Omvänt hämmar omeprazol metabolism av moklobemid hos snabba metaboliserare med en dubbling av moklobemids AUC som följd.

Trimipramin och maprotilin: Plasmakoncentrationerna av dessa icke-selektiva monoaminåterupptagshämmare har visat sig stiga vid samtidig administrering av moklobemid.

I djurstudier har moklobemid visats potentiella effekter av opioider. Dosjustering av preparat som t.ex. morfin, fentanyl och kodein kan bli nödvändig.

Samtidig administrering av moklobemid och opioider (t.ex. buprenorfin, petidin och tramadol) ökar risken för serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. Djurexperimentella data talar ej för ökad risk för fosterskada. Vid behandling bör den potentiella nyttan för modern övervägas mot den eventuella risken för fostret.

Amning

Moklobemid passerar över i modersmjölk men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser. Vid behandling bör den potentiella nyttan för modern övervägas mot den eventuella risken för fostret.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med Aurorix kan reaktionsförmågan nedsättas hos vissa patienter. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t.ex. vid bilkörning.

4.8 Biverkningar

Biverkningar anges nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), (vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Metabolism och nutrition

Sällsynta: Minskad aptit*, hyponatremi*

Psykiska störningar

Mycket vanliga: Sömnbesvär

Vanliga: Agitation, ångest, rastlöshet

Mindre vanliga: Suicidtankar, konfusion (har försvunnit snabbt vid utsättande av behandlingen)

Sällsynta: Suicidalt beteende, vanföreställningar*

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Yrsel, huvudvärk

Vanliga: Parestesier

Mindre vanliga: Smakförändring

Sällsynta: Serotonergt syndrom* (administrerad samtidigt med läkemedel som ökar serotonin, såsom serotoninåterupptagshämmare, många andra antidepressiva samt buprenorfin).

Ögon

Mindre vanliga: Synstörningar

Blodkärl

Vanliga: Hypotoni

Mindre vanliga: Rodnad

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Muntorrhet, illamående

Vanliga: Kräkningar, diarré, förstoppning

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Utslag

Mindre vanliga: Ödem, pruritus, urtikaria

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Irritabilitet

Mindre vanliga: Asteni

Undersökningar

Sällsynta: Förhöjda leverenzymmer (utan tillhörande kliniska konsekvenser).

*Dessa biverkningar har endast rapporterats efter marknadsintroduktionen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Symtom:

Överdosis med enbart moklobemid medför i allmänhet milda och reversibla tecken på CNS-påverkan och gastrointestinala besvär. Specifika symtom kan vara: yrsel, förvirring, oro, aggressivitet, sänkt medvetandegrad. Takykardi, blodtrycksfall eller blodtrycksstegring. Illamående. Vid massiv överdosering tänkbart med symtom som av icke selektiva MAO-hämmare utöver de redan nämnda; excitation, hallucinos, kramper, koma, muskelrigiditet, takypné, taky- eller bradyarytmier, i senare skede eventuellt hjärtsvikt. Rhabdomyolys, hypertermi, metabolisk acidosis. Serotoninerg syndrom kan utvecklas vid kombination med serotoninåterupptagshämmare.

Behandling:

Behandling av överdosering bör i första hand inriktas på underhåll av vitala funktioner. Om befogat ventrikeltömning, kol. EKG-övervakning och vid cirkulatorisk påverkan helst intraarteriell blodtrycksmätning. Vid blodtrycksfall vätsketillförsel och vid behov tillägg av dobutamin och eventuellt noradrenalin (initialt 0,05 µg/kg/min, ökas vid behov med 0,05

µg/kg/min var 10:e min.). Vid blodtrycksstegring infusion av glycerylnitrat (initialt 0,5 µg/kg/min, ökas med 0,5 µg/kg/min var 5–10:e min tills önskad effekt) alternativt fentolamin 2,5–5 mg (barn 0,05–0,1 mg/kg) var 5:e min. i.v. efter behov, därefter eventuellt som infusion. Vid rigiditet diazepam, vid behov muskelrelaxation (icke depolariserande medel) och respiratorbehandling som även kan reducera hypertermin, eventuellt avkylning, antipyretika och vid behov dantrolennatrium (för information om dosering, kontakta Giftinformationscentralen). Sedvanlig arytmi behandling. Övrig symtomatisk behandling efter behov.

Liksom med andra antidepressiva medel kan blandade överdoser med moklobemid och andra läkemedel (t ex andra CNS-verkande läkemedel) vara livshotande. I sådana situationer bör patienten läggas in på sjukhus, noggrant kontrolleras och ges lämplig vård.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antidepressiva medel, Selektiva MAO_A-hämmare
ATC-kod: N06AG02

Moklobemid, som är en benzamid med en morfolinring, är ett antidepressivum som påverkar det monoaminerga cerebrala neurotransmittersystemet genom en reversibel hämning av monoaminoxidas (MAO), företrädesvis typ A. Nedbrytningen av noradrenalin, dopamin och serotonin minskar därmed och medför ökade koncentrationer av dessa neurotransmittorer. På grund av att moklobemid hämmar enzymet reversibelt är en tyramininteraktion inte sannolik. Förstärkning av pressoreffekten är mindre då moklobemid administreras efter måltid. Även om moklobemid inte har några sederande egenskaper förbättras objektiv sömnkvalitet inom några dagar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral tillförsel absorberas moklobemid till 95% från mag-tarmkanalen. Maximal plasmakoncentration uppnås efter ca en timme. Biotillgängligheten av moklobemid är ca 90% vid upprepad dosering av 150 mg 3 gånger dagligen, ca 60% vid enkeldos om 200 mg och ca 40% vid enkeldos om 50 mg. Detta beror dels på en dosberoende mättnadsbar metabolism, dels på en tidsberoende eliminationsförändring, som t ex kan bero på enzyminhibering.

Distribution

Moklobemid är lipofil. Distributionsvolymen (V_{ss}) är omkring 1,0 l/kg. Plasmaproteinbindningen är ca 50%.

Metabolism

Metabolisering sker till stor del genom oxidering av molekylens morfolindel. Huvudmetaboliterna i plasma är laktamderivat och N-oxidderivat. Moklobemid metaboliseras nästan fullständigt och utsöndras via urinen. Metabolismen sker till viss del av det polymorfa isoenzymet CYP 2C19. Metaboliterna bidrar troligen ej till den farmakologiska effekten.

Eliminering

Moklobemid elimineras snabbt genom metabola processer. Clearance är efter enstaka doser på 50 mg ca 45 l/tim och sjunker till ca 30 l/tim vid dosering 150 mg 3 gånger dagligen. Halveringstiden är vid peroral tillförsel av dessa doser ca 1 respektive 3 timmar. Mindre än 1% av given dos moklobemid återfinnes oförändrad i urin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat, magnesiumstearat, etylcellulosa, natriumstärkelseglykollat, talk, majsstärkelse, makrogol 6000, hypromellos, povidon, titandioxid (färgämne E 171), gul järnoxid (färgämne E 172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckförpackning (blister) PVC/aluminium à 100 st filmdragerade tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatis AB
Box 23033
104 35 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11031

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1989-12-08 / 2008-06-25

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-08-11