

## **PREPARATOMTALE**

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Aurorix 150 mg filmdrasjerte tabletter

Aurorix 300 mg filmdrasjerte tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

150 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg moklobemid.

300 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg moklobemid.

### Hjelpestoff(er) med kjent effekt

150 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 148 mg laktose (som monohydrat).

300 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 26,5 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Tablett, filmdrasjert.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Depresjoner.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

#### Dosering

Anbefalt startdose er 300 mg i døgnet fordelt på 2 doser. Ved behov kan døgndosen økes til 600 mg fordelt på 2 doser. Da biotilgjengeligheten er økende de første dagene bør en eventuell doseøkning først finne sted etter en ukes behandling. Vurdering av klinisk effekt bør foretas etter 4-6 ukers behandling. Det er ikke nødvendig med spesiell dosejustering hos eldre pasienter eller hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ved alvorlig nedsatt leverfunksjon, bør dosen halveres eller senkes til en tredjedel. Behandling med tricykliske- eller andre antidepressiva kan startes det påfølgende døgnet etter avsluttet moklobemid-behandling. Etter avsluttet behandling med selektive serotoninopptakshemmere må det derimot beregnes en utvaskingsperiode før oppstart med moklobemid-behandling (se 4.4 Forsiktighetsregler).

#### Administrasjonsmåte

Tablettene skal tas rett etter måltid for å gjøre eventuell risiko for tyramininteraksjon minst mulig.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering av selegilin.

Akutte forvirringstilstander.

Bør foreløpig unngås til barn pga. manglende erfaring.

Bruk av Aurorix sammen med følgende legemidler er kontraindisert (se også pkt 4.5):

- Selegilin
- Linezolid
- Triptaner
- Petidin
- Tramadol
- Bupropion
- Dekstrometorfan

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Deprimerte pasienter med agitasjon og uro som hovedsymptomer bør enten ikke behandles med moklobemid eller forsøksvis behandles i kombinasjon med beroligende midler (f.eks. benzodiazepiner). I likhet med andre antidepressiva kan moklobemid forverre schizofrene symptomer hos pasienter med schizofreni eller schizoaffektive psykoser. Påbegynt langtidsbehandling med antipsykotika hos slike pasienter bør fortsette.

##### Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av moklobemid og opioider (som buprenorfin) kan føre til serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.5). Dersom samtidig behandling med opioider er klinisk nødvendig, anbefales nøye observasjon av pasienten, spesielt ved behandlingsstart og ved doseøkninger. Symptomer på serotonergt syndrom kan omfatte endret mental status, overaktivitet i det autonome nervesystemet, nevromuskulær overaktivitet og/eller gastrointestinale symptomer.

Ved mistanke om serotonergt syndrom bør dosereduksjon eller seponering av behandlingen vurderes, avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad.

Behandling med moklobemid nødvendiggjør ikke diettrestriksjoner hos pasienter med normale spisevaner. Da overfølsomhet overfor tyramin kan forekomme hos enkelte pasienter, bør alle pasienter bli rådet til å unngå konsumering av store mengder med tyraminrik mat (f.eks. moden ost eller rødvin). Hypersensitivitetsreaksjoner (utslett og ødem) kan forekomme hos sensitive personer. Teoretiske farmakologiske betraktninger indikerer at MAO-hemmere kan føre til hypertensive reaksjoner hos pasienter med tyreotoksikose eller feokromocytom. Erfaring med moklobemid til disse pasientene mangler, forsiktighet må derfor utvises. Det bør utvises forsiktighet ved kombinasjonsbehandling med andre substanser som øker serotonin, spesielt klomipramin (se pkt. 4.5). Samtidig administrering av moklobemid og deksstrometorfan, som kan finnes i legemidler mot hoste og forkjølelse, anbefales ikke (se pkt. 4.5). Johannesurt (Prikkeperikum) bør brukes med forsiktighet i kombinasjon med moklobemid, da dette kan øke serotonin konsentrasjonen. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet. Ved serotonergt syndrom må pasienten følges nøye opp med adekvat behandling.

Behandling med moklobemid kan igangsettes 2 uker etter seponering av de selektive serotoninopptakshemmere (SSRI), citalopram, fluvoksamin, paroxetin og sertralin, samt 5 uker etter avsluttet behandling med fluoksetin. Skifte fra moklobemid til en SSRI kan skje det påfølgende døgn. Det forventes ikke nedsatt evne til å utføre aktiviteter som krever full reaksjonskapasitet. Individuell reaksjon bør likevel observeres i begynnelsen av behandlingen.

##### **Selv mord/selv mordstanker eller klinisk forverring**

Depresjon er assosiert med en økt risiko for selv mordstanker, selvskading og selv mord (selvmordsrelaterte hendelser). Denne risikoen vedvarer til det oppnås signifikant bedring. Siden bedring ikke alltid oppstår i løpet av de første ukene av behandlingen, bør pasienter følges opp nøye inntil bedring inntreffer. Generell klinisk erfaring viser at risikoen for selv mord kan øke i de første fasene av bedringen.

Aurorix kan være forskrevet for andre psykiatriske lidelser, som også kan være forbundet med en økende risiko for selvmordsrelaterte hendelser. I tillegg kan disse forholdene være komorbide med alvorlig depressive lidelser. De samme forholdsregler bør derfor utvises ved behandling av pasienter med alvorlige depressive lidelser som hos pasienter med andre psykiatriske lidelser.

Det er kjent at pasienter med en historie med selvmordsrelaterte hendelser eller som har betydelig grad av selvmordstanker før oppstart av behandlingen, har en større risiko for selvmordstanker og selvmordsforsøk. Disse pasientene bør derfor følges nøye under behandlingen. En meta-analyse av placebokontrollerte kliniske forsøk på voksne pasienter med psykiatriske lidelser, viste en økt risiko for suicidal adferd ved behandling med antidepressiva sammenlignet med placebo for pasienter yngre enn 25 år. Behandlingen av pasienter, særlig de med høy risiko, bør ledsages av nøye oppfølging, spesielt tidlig i behandlingen og ved doseendringer. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å være oppmerksomme på klinisk forverring, selvmordsrelatert adferd eller selvmordstanker, samt uvanlige endringer i oppførsel, og til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom disse symptomene oppstår.

Søvnløshet, nervøsitet eller skjelvinger i begynnelsen av behandlingen med moklobemid kan gi grunn for dosereduksjon eller midlertidig symptomatisk behandling. Ved tilfeller av mani, hypomani eller tidlige symptomer på disse reaksjonene som hyperaktivitet (inkludert økt talestrøm, storhetstanker, impulsiv og uvøren oppførsel), vil behandling med moklobemid avsluttes og alternativ behandling startes.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Samtidig bruk av Aurorix med selegilin eller med linezolid er kontraindisert. Samtidig bruk av Aurorix med triptaner er kontraindisert fordi de er potente serotonin reseptoragonister og metaboliseres av monoaminoksidase (MAOs) og ulike Cytokrom P450-enzymene og plasmakonsentrasjonen av triptaner øker, for eksempel sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan og almotriptan.

Samtidig bruk av Aurorix med tramadol er kontraindisert. Det er i dyreforsøk vist at moklobemid forsterker effekten av opioider, og en dosejustering av opioider som for eksempel buprenorfin, morfin, fentanyl og kodein kan derfor bli nødvendig. Samtidig bruk av moklobemid og opioider (f.eks. buprenorfin) kan føre til serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.4). Kombinasjon med petidin frarådes på grunn av økt risiko for serotonergt syndrom (forvirring, feber, kramper, ataksi, hyperrefleksi, myoklonus, diaré).

Farmakologiske studier viser et minimalt potensiale for interaksjon med tyramin (se pkt. 4.4). Interaksjon med tyraminrik mat er uten klinisk betydning under normale forhold og når moklobemid tas etter måltidet.

Effekten av systemiske sympatomimetika kan potenseres og forlenges ved samtidig inntak av moklobemid. Samtidig inntak av cimetidin hemmer metabolismen av moklobemid, og vanlig dose av moklobemid bør halveres eller reduseres til en tredjedel (se pkt. 4.2)

Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av legemidler som metaboliseres av CYP2C19 som moklobemid som er en hemmer av dette enzymet. Plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene (som protonpumpehemmere (for eksempel omeprazol, fluoksetin og fluvoksamin) kan økes ved samtidig bruk av moklobemid. Tilsvarende hemmer moklobemid metabolismen av omeprazol i CYP2C19-ekstensivt metaboliserende, noe som gir en dobling av omeprazoleksponeringen.

Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av trimipramin og maprotilin da plasmakonsentrasjonen til disse monoamin reopptakshemmere øker ved samtidig behandling med moklobemid.

Den farmakologiske virkningen av systemiske regimer av sympatomimetika kan muligens bli forsterket og forlenget ved samtidig behandling med moklobemid (for eksempel adrenergika). Ved kombinasjon med legemidler som øker serotonin, slik som mange andre antidepressiva, særlig kombinasjoner av flere legemidler, bør Aurorix gis med forsiktighet. Dette gjelder spesielt for

antidepressiva som venlafaksin, fluvoksamin, klomipramin, citalopram, escitalopram, paroksetin, sertralin, bupropion. Det skyldes at det har vært vist alvorlige kliniske symptomer som hypertermi, forvirringstilstander, hyperrefleksi og mykotonus som er tegn på serotonergt syndrom. Skulle slike symptomer oppstå, bør pasienten observeres nøye av lege (evt. innlegges på sykehus) og egnet behandling gis. Behandling med trisykliske eller andre antidepressiva kan startes neste dag etter seponering av moklobemid. Ved bytte fra en serotonin reopptakshemmer til moklobemid, bør halveringstiden tas med i betraktning (se pkt. 4.4). En pause på 14 dager anbefales ved bytte fra en irreversibel MAO hemmer til moklobemid (for eksempel fenelzin og tranlycypromin).

Samtidig bruk av Johannesurt (Prickperikum) anbefales ikke, da dette kan øke serotoninkonsentrasjonen i sentralnervesystemet.

Isolerte tilfeller av alvorlige sentralnervøse bivirkninger er rapportert etter samtidig bruk av Aurorix og dekstretorfan. Legemidler mot hoste og forkjølelse kan inneholde dekstretorfan, og bør ikke tas uten samråd med lege, og hvis mulig, bør legemidler uten dekstretorfan gis (se pkt 4.4.).

Data fra kliniske studier tyder ikke på interaksjoner mellom moklobemid og hydroklortiazid (HTC), med høyt blodtrykk, p-piller, digoxin, fenpropion og alkohol.

Ettersom sibutramin hemmer reopptak av noradrenalin og serotonin, noe som kan øke effekten av MAO-hemmere, anbefales ikke samtidig bruk med moklobemid. Samtidig bruk av dektopropoksyfen anbefales ikke da moklobemid kan potensierte effekten av dektopropoksyfen.

#### 4.6 Graviditet og amming

##### Graviditet

Dyrestudier gir ikke holdepunkter for fosterskade. Bruk under graviditet er foreløpig ikke tilstrekkelig undersøkt og bør i størst mulig grad unngås.

##### Amming

Mindre enn 1/30 av dosen går over i morsmelk. Fordeler ved fortsatt behandling må vurderes mot mulig risiko for barnet.

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Aurorix har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Individuell reaksjon bør likevel observeres i begynnelsen av behandlingen.

#### 4.8 Bivirkninger

Tabellen under viser bivirkningsprofilen for moklobemid basert på data fra kliniske studier og omfattende erfaring etter markedsføring.

Estimert bivirkningsfrekvens er angitt som følger: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $\leq 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

| Organklasser                                 | Bivirkning                                                                                       | Frekvens       |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Gastrointestinale sykdommer                  | Munntørhet, kvalme                                                                               | Svært vanlige  |
|                                              | Oppkast, diaré, forstoppelse                                                                     | Vanlige        |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Nedsatt appetitt*, hyponatremi*                                                                  | Sjeldne        |
| Psykiatriske lidelser                        | Søvnforstyrrelser                                                                                | Svært vanlige  |
|                                              | Agitasjon, angst, rastløshet                                                                     | Vanlige        |
|                                              | Selv mordstanker, forvirringstilstander (disse har gått raskt over ved seponering av behandling) | Mindre vanlige |
|                                              | Suicidal oppførsel, vrangforestillinger*                                                         | Sjeldne        |

|                                                 |                                                                                                                                                                                                |                |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
|                                                 |                                                                                                                                                                                                |                |
| Nevrologiske sykdommer                          | Svimmelhet, hodepine                                                                                                                                                                           | Svært vanlige  |
|                                                 | Parestesier                                                                                                                                                                                    | Vanlige        |
|                                                 | Smaksforstyrrelser                                                                                                                                                                             | Mindre vanlige |
| Øyesykdommer                                    | Synsforstyrrelser                                                                                                                                                                              | Mindre vanlige |
| Karsykdommer                                    | Hypotensjon                                                                                                                                                                                    | Vanlige        |
|                                                 | Flushing                                                                                                                                                                                       | Mindre vanlige |
| Lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Irritabilitet                                                                                                                                                                                  | Vanlige        |
|                                                 | Asteni                                                                                                                                                                                         | Mindre vanlige |
| Hud- og underhudssykdommer                      | Utslett                                                                                                                                                                                        | Vanlige        |
|                                                 | Ødem, kløe, urticaria                                                                                                                                                                          | Mindre vanlige |
| Undersøkelser                                   | Serotonergt syndrom* (gitt samtidig med legemidler som forhøyer serotonin, som serotonin reopptakshemmere og mange andre antidepressiva), økte leverenzymmer (uten assosiert klinisk sekvele). | Sjeldne        |

\*: Bivirkninger som ikke var rapportert i kliniske studier, men ble bare rapportert etter post-marketing er merket med stjerne (\*).

Tilfeller av selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd har vært rapportert i forbindelse med Aurorix behandling eller like etter behandlingsstopp (se pkt. 4.4).

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

### **Symptomer**

Overdosering med moklobemid alene induserer generelt lette og reversible tegn på CNS og gastrointestinal irritasjon.

### **Behandling**

Ved behov må behandling settes inn ved nedsatt vital funksjon. Overdose sammen med andre legemidler som påvirker CNS kan være livstruende, og pasienten må behandles i sykehus. Det finnes ingen spesifikt antidot.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidepressivum, MAO-hemmer, ATC-kode: N06AG02

#### Virkningsmekanisme

Moklobemid er et benzamid med en morfolinring. Det er en reversibel MAO-A-hemmer som påvirker det monoaminerge cerebrale neurotransmittersystemet gjennom en reversibel hemming av monoaminoxidas (MAO), fortrinnsvis type A.

#### Farmakodynamiske effekter

Nedbryting av nordadrenalin, dopamin og serotonin avtar som følge av hemmingen av MAO, og dette medfører høyere konsentrasjoner av nevnte neurotransmittorer. Dette gjør at moklobemid har antidepressiv effekt som hever stemningsleiet og øker psykomotorisk aktivitet. Symptomer som ulystfølelse, tretthet, initiativløshet og konsentrasjonsvansker dempes som regel innen en uke etter behandlingsstart. Søvnkvaliteten bedres innen noen dager, til tross for at preparatet ikke har sedativ effekt. Da moklobemid hemmer enzymet reversibelt er en tyramininteraksjon lite sannsynlig.

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

#### Absorpsjon

Etter oral tilførsel absorberes moklobemid inntil 95 % fra mage-tarmkanalen. Biologisk tilgjengelighet er ca 60 % etter enkeltdose og ca. 80 % etter gjentatt dosering. Dette skyldes at det foreligger metningskinetikk slik at den metabolske kapasiteten er mettet. Maks. plasmakonsentrasjon nås etter ca. 1 time. Det er doseavhengig kinetikk slik at dobbel dose gir mer enn dobbel plasmakonsentrasjon. Ved normal dosering kan "steady state" forventes etter ca 1 uke.

#### Distribusjon

Plasmaprotein-bindingen er ca 50 %. Distribusjonsvolumet er 1,2 l/kg. Konsentrasjonen i cerebrospinalvæsken er ca 50 % av plasmakonsentrasjonen.

#### Biotransformasjon

Metaboliseres i lever. Morfolindelen av molekylet oksideres. Over 20 metabolitter er påvist hos mennesker. Aktive metabolitter er påvist i lave konsentrasjoner i serum.

#### Eliminasjon

Metningskinetikk ved høy dosering. Ved vanlig dosering er halveringstiden 1-4 timer. "Clearance" er ca 30 l/timen ved dosering 150 mg 3 ganger daglig. Skilles ut i urin. Mindre enn 1 % utskilles uforandret.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Dyre-ekperimentelle data viser ikke økt risiko for fosterskade.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat  
Maisstivelse  
Povidon  
Natriumstivelseglykolat  
Magnesiumstearat

#### Drasjélag:

Hypromellose  
Etylcellulose  
Makrogol 6000  
Talkum  
Titandioksid (E171)  
Jernoksid, gult (E172).

Det er ikke jernoksid, gult (E172) i tablettene på 300 mg.

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant

## **6.3 Holdbarhet**

5 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Aurorix 150 mg tabletter 30 stk. og 100 stk. i blisterpakning.

Aurorix 300 mg tabletter 60 stk. i blisterpakning.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Viatri AS  
Postboks 194  
1371 Asker

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

Aurorix 150 mg tabletter MTnr: 7547

Aurorix 300 mg tabletter MTnr: 7983

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

### 150 mg

Dato for første markedsføringstillatelse: 08.08.1990

Dato for siste fornyelse: 08.08.2005

### 300 mg

Dato for første markedsføringstillatelse: 30.05.1994

Dato for siste fornyelse: 30.05.2004

## **10. OPPDATERINGSDATO**

13.10.2023