

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aurorix 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aurorix 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Aurorix 150 mg:
1 tabletti sisältää 150 mg moklobemidiä

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi tabletti sisältää 148 mg laktoosimonohydraattia

Aurorix 300 mg:
Yksi tabletti sisältää 300 mg moklobemidiä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi tabletti sisältää 26,5 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.
Tabletti on muodoltaan pitkulainen ja siinä on jakouurre. Tabletin koko on 14,6 x 7,6 x 4,7 mm.

Aurorix 150 mg: Tabletin toisella puolella on painatus 150 ja tabletin väri on vaaleankeltainen.

Aurorix 300 mg: Tabletin toisella puolella on painatus 300 ja tabletin väri on valkoinen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Depressio
Vaikea tai keskivaikea sosiaalisten tilanteiden pelko

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset

Moklobemidin annossuositus on 300–600 mg päivässä jaettuna yleensä kahteen tai kolmeen annokseen. Alkuannos on 300 mg päivässä.

Depressio

Annosta ei nosteta ensimmäisen hoitoviikon aikana, sillä biologinen hyötyosuus nousee tämän hoitojakson aikana (ks. kohta 5.2). Depression vaikeusasteesta riippuen moklobemidiannos voidaan tarvittaessa nostaa 600 mg:aan päivässä.

Hoidon pitää kestää vähintään 4–6 viikkoa, jotta lääkkeen tehoa voidaan arvioida.

Sosiaalisten tilanteiden pelko

Annos nostetaan 4. päivänä 600 mg:aan päivässä jaettuna kahteen annokseen. Hoitoa ei suositella jatkettavaksi 300 mg:n päiväannoksella yli 3 päivää, koska tehokas annos on useimmille 600 mg

päivässä. Hoidon pitää jatkua 600 mg:n päiväannoksella 8–12 viikon ajan, jotta lääkkeen tehoa voidaan arvioida.

Sosiaalisten tilanteiden pelko saattaa olla krooninen häiriö, joten on järkevää harkita hoidon jatkamista potilaalle, joka reagoi hoitoon. Tutkimustulokset viittaavat siihen, että moklobemidihoito teho säilyy pitkäaikaiskäytössä. Potilaiden tila arvioidaan määräajoin jatkohoidon tarpeen ratkaisemiseksi. Vuosia jatkuvasta hoidosta ei ole kokemuksia riittävästi.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten toiminnanvaja.

Maksan vajaatoiminta

Maksasairauden tai mikrosomaalisten mono-oksigenaasientsyymien aktiiviteettia estävän lääkkeen (esim. simetidiini) aiheuttamissa vakavissa maksan metaboliahäiriötiloissa Aurorixin päivittäinen annos pienennetään puoleen tai kolmannekseen (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Aurorix-valmisteen käyttö on vasta-aiheista lasten hoidossa (ks. kohta 4.3), koska kliinistä tietoa ei ole saatavilla.

Antotapa

Kalvopäällysteiset Aurorix-tabletit otetaan suun kautta aterian jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Moklobemidin samanaikainen käyttö seuraavien lääkeaineiden kanssa on vasta-aiheista (katso myös kohta 4.5): selegiliini, bupropioni, triptaanit, petidiini, tramadoli, dekstrometorfaani ja linetsolidi.

Akuttit sekavuustilat.

Käyttö lapsilla.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuten muutkin masennuksen hoitoon käytettävät lääkkeet, saattaa moklobemidi vaikeuttaa skitsofreenisiä oireita niillä masennuspotilailla, joilla on skitsofreenisiä tai skitsoaffektivisia psykooseja. Näiden potilaiden hoitoa pitkävaikutteisella neuroleptilla pitää jatkua, mikäli mahdollista.

Erityiset ruokavalion rajoitukset eivät yleensä ole tarpeen moklobemidihoitoa aikana. Koska tyramiiniyliherkkyyttä voi kuitenkin esiintyä joillakin potilailla, pitää potilaita neuvoa välttämään suuria määriä juustoja ja muita tyramiinipitoisia ruokia.

Joillakin potilailla saattaa esiintyä yliherkkyyttä. Oireisiin voivat kuulua ihottuma ja turvotus.

Teoriassa on mahdollista, että MAO:n estäjät saattavat kiihdyttää hypertensiivistä reaktiota kilpirauhasen liikatoiminnasta tai feokromosytomasta kärsivillä potilailla. Kliinisen kokemuksen puuttuessa on näissä potilasryhmissä noudatettava varovaisuutta moklobemidilääkitystä aloitettaessa.

Varovaisuutta on noudatettava, jos moklobemidin kanssa käytetään samanaikaisesti muita serotoniinipitoisuuteen vaikuttavia lääkkeitä (esim. useat antidepressiivit) ja etenkin, jos kyseessä on usean lääkkeen yhdistelmähoito. Tämä koskee erityisesti klomipramiinia (ks. kohta 4.5).

Dekstrometorfaania, jota voi olla joissain vilustumisoireiden hoitoon tarkoitetuissa lääkkeissä, sisältäviä lääkkeitä ei suositella käytettäväksi samanaikaisesti moklobemidin kanssa (ks. kohta 4.5).

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos niitä käytetään samanaikaisesti moklobemidin kanssa, sillä serotoniinipitoisuus voi tällöin suurentua.

Itsemurha/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, pitää potilaita seurata tarkoin siihen saakka, että paranemista tapahtuu. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään, että itsemurha-alttius kasvaa taudin paranemisen alkuvaiheessa.

Myös muihin psykiatrisiin käyttöaiheisiin, mihin Aurorixia voidaan määrätä, voi liittyä lisääntynyt alttius itsemurhaan liittyviin tapahtumiin. Lisäksi nämä muut sairaudet tai oireet voivat esiintyä yhtä aikaa masennuksen kanssa. Siksi samat varoitukset kuin hoidettaessa vaikeasti masentuneita potilaita pitää ottaa huomioon hoidettaessa potilaita, joilla on näitä muita psykiatrisia oireita.

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 pitää 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 pitää seurata tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen. Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) pitää kiinnittää huomiota mahdolliseen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymiseen tai –ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, pitää välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

Jos moklobemidihoito alussa ilmenee unettomuutta tai hermostuneisuutta, annoksen pienentäminen tai tilapäinen oireenmukainen hoito voi olla tarpeen. Jos potilaalla ilmenee maniaa tai hypomaniaa tai niiden varhaisia oireita (suuruusharhaa, ylivilkkautta [myös lisääntynyttä puheliaisuutta], holtitonta impulsiivisuutta), moklobemidihoito keskeytetään ja aloitetaan jokin muu sopiva hoito.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Moklobemidin ja selegiliinin tai linetsolidin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.

Moklobemidiä ja triptaaneja ei saa käyttää samanaikaisesti, koska triptaanit ovat voimakkaita serotoniinireseptorin agonisteja ja ne metaboloituvat monoamiinioksidaasien (MAO) sekä eri sytokromi P450 -entsyymien välityksellä, minkä seurauksena triptaanien pitoisuus plasmassa suurenee. Triptaaneja ovat esim. sumatriptaani, ritsatriptaani, tsolmitriptaani, almotriptaani, naratriptaani, frovatriptaani ja eletriptaani.

Moklobemidin ja tramadolin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.

Eläimillä moklobemidi potentoi opiaattien vaikutusta. Esimerkiksi morfiinin, fentanyylin ja kodeiinin annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.

Petidiinin ja moklobemidin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska serotoniinireyhtymän (oireita ovat sekavuus, kuume, kouristukset, ataksia, hyperrefleksia, myoklonus, ripuli) riski kasvaa.

Moklobemidin vaikutus on selektiivinen ja palautuva ja sen vaikutus tyramiiniin on näin ollen vähäinen ja nopeasti ohimenevä, kuten farmakologiset tutkimukset eläimillä ja ihmisillä ovat osoittaneet (ks. kohta 4.4). Potentoiva vaikutus verenpaineeseen puuttui kokonaan tai oli pienempi, kun moklobemidi annettiin aterian jälkeen.

Jos potilaalla on käytössään maksan mikrosomaalisten moni-oksyygenaasientsyymien aktiviteettia voimakkaasti inhiboiva lääke, kuten simetidiini (ks. kohta 4.2), moklobemidin päivittäinen annos pienennetään puoleen tai kolmasosaan.

Koska moklobemidi on CYP2C19:n estäjä, varovaisuutta on noudatettava, jos samanaikaisesti käytetään tämän entsyymin välityksellä metaboloituvia lääkkeitä. Näiden lääkkeiden (kuten protonipumpun estäjien [esim. omepratsolin], fluoksetiinin ja fluvoksamiinin) pitoisuus plasmassa voi suurentua, jos niitä käytetään samanaikaisesti moklobemidin kanssa. Moklobemidi estää omepratsolin metaboliaa myös nopeilla CYP2C19-metaboloijilla, jolloin omepratsolialtistus kaksinkertaistuu.

Varovaisuutta on noudatettava, jos moklobemidin kanssa käytetään samanaikaisesti trimipramiinia tai maprotiliinia, koska tällöin näiden monoamiinien takaisinoton estäjien pitoisuus plasmassa suurenee.

Samanaikaisesti annettu moklobemidi saattaa voimistaa ja pidentää systeemisesti annetun sympatomimeetin (esim. adrenergiset aineet) farmakologista vaikutusta.

Varovaisuutta on noudatettava, jos moklobemidin kanssa käytetään samanaikaisesti muita serotoniinipitoisuuteen vaikuttavia lääkkeitä, joita ovat useat antidepressiivit, ja etenkin, jos kyseessä on usean lääkkeen yhdistelmähoito. Tämä koskee erityisesti masennuslääkkeitä kuten venlafaksiini, fluvoksamiini, klomipramiini, sitalopraami, essitalopraami, paroksetiini, sertraliini ja bupropioni. Yksittäisiä, serotoniinin yliaktiiviteettiä viittaavia vakavia yhteisvaikutuksia on raportoitu. Näitä ovat hypertermia, sekavuus, hyperrefleksia ja myoklonus. Näiden yhteisvaikutusten esiintyessä potilaan täytyy olla lääkärin huolellisessa valvonnassa (tarvittaessa sairaalassa) ja asianmukaisessa hoidossa. Hoito trisyklisellä tai muulla antidepressiivilla voidaan aloittaa välittömästi moklobemidihoidon lopettamista seuraavana päivänä (eli ilman 'wash-out'-jaksoa) ja päinvastoin edellyttäen, että edellä mainittua varovaisuutta noudatetaan. Siirryttäessä Aurorixiin annos ei saisi ensimmäisen hoitoviikon aikana ylittää 300 mg:aa päivässä (ks. kohta 4.2). Poikkeuksen muodostavat sellaiset serotoniinin takaisinoton estäjät, joilla on pitkä eliminaation puoliintumisaika. Niiden käytön loputtua moklobemidihoidon saa aloittaa vasta 2 viikon, ja fluoksetiinin kyseessä ollessa vasta 5 viikon kuluttua. Yleensä suositellaan 14 päivän taukoa, jos irreversiibeli MAO:n estäjä (esim. feneltsiini, tranyylyisypromiini) vaihdetaan moklobemidiin.

Mäkikuisman (*Hypericum perforatum*) samanaikaista käyttöä ei suositella, koska se voi suurentaa serotoniinipitoisuutta keskushermostossa.

Sibutramiini on noradrenaliinin ja serotoniinin takaisinoton estäjä, jonka käyttö voimistaa MAO:n estäjien vaikutusta, joten samanaikaista käyttöä moklobemidin kanssa ei suositella.

Yksittäisiä vakavia, keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia on raportoitu moklobemidin ja dekstrometorfaanin samanaikaisen käytön jälkeen. Koska yskänlääkkeet ja vilustumisoiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet voivat sisältää dekstrometorfaania, niitä sisältäviä lääkkeitä ei pidä käyttää samanaikaisesti moklobemidin kanssa ilman konsultointia lääkärin kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella moklobemidilla ei ole yhteisvaikutuksia hydroklooritiatsidin kanssa (verenpainepotilailla) eikä myöskään ehkäisytablettien, digoksiinin, fenpropukumonin eikä alkoholin kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläimillä suoritetuissa lisääntymistutkimuksissa ei ole tullut ilmi mitään sikiöön kohdistuvaa riskiä, mutta Aurorixin turvallisuudesta raskaudenaikaisessa käytössä ihmisellä ei ole tietoa. Tästä syystä lääkkeen tuoma hyöty pitää punnita sikiöön mahdollisesti kohdistuvaan riskiin nähden.

Imetys

Vaikka moklobemidistä vain pieni määrä erittyy äidinmaitoon (noin 1/30 äidin annoksesta, kun paino otetaan huomioon), pitää lääkkeen jatkuvan käytön tuoma hyöty imetyksen aikana punnita vauvaan mahdollisesti kohdistuvaan riskiin nähden.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Yleisesti ottaen ei ole odotettavissa, että Aurorix vaikuttaisi ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Kuten aina uutta lääkettä aloitettaessa, myös moklobemidihoidon alkuvaiheessa on noudatettava varovaisuutta autonajon ja koneiden käytön suhteen.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmien ja esiintymistiheyden (niiden potilaiden määrä, joilla haittavaikutuksen odotetaan ilmenevän) mukaan 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 ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen:</i>	
Harvinainen	Ruokahalun heikkeneminen*, hyponatremia*
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>	
Hyvin yleinen	Unihäiriöt
Yleinen	Agitaatio, ahdistuneisuus, levottomuus
Melko harvinainen	Itsemurha-ajatukset, sekavuustila (nämä ovat menneet nopeasti ohi, kun hoito on lopetettu)
Harvinainen	Itsetuhoinen käyttäytyminen ¹⁾ , harhaluulot*
<i>Hermosto:</i>	
Hyvin yleinen	Huimaus, päänsärky
Yleinen	Parestesia
Melko harvinainen	Makuhäiriö
<i>Silmät:</i>	
Melko harvinainen	Näön heikentyminen
<i>Verisuonisto:</i>	
Yleinen	Hypotensio
Melko harvinainen	Punastuminen
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	
Hyvin yleinen	Suun kuivuminen, pahoinvointi
Yleinen	Oksentelu, ripuli, ummetus
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>	
Yleinen	Ihottuma
Melko harvinainen	Turvotus, kutina, urtikaria
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>	
Yleinen	Ärtyneisyys

Melko harvinainen	Astenia
<i>Tutkimukset:</i> Harvinainen	Serotoniinioireyhtymä* (samanaikainen käyttö serotoniinipitoisuutta suurentavien lääkkeiden, kuten serotoniinin takaisinoton estäjien tai muiden masennuslääkkeiden, kanssa), maksaentsyymiarvojen suurentuminen (ilman kliinisiä jälkiseurauksia)

¹⁾ Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä on raportoitu Aurorix-hoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

*: Haittatapahtumat, joista ei ilmoitettu kliinisten tutkimusten yhteydessä vaan vasta markkinoille tulon jälkeen.

Jotkin haittavaikutukset saattavat johtua potilaalla olevan sairauden oireista ja häviävät hoidon jatkuessa. Yksittäisiä sekavuustapauksia on raportoitu, mutta lääkityksen loputtua ne ovat olleet nopeasti ohimeneviä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Pelkkä moklobemidin yliannostus aiheuttaa yleensä lieviä ja ohimeneviä keskushermosto-oireita ja ruoansulatuskanavan ärsytystä.

Hoito

Hoidon tulee suuntautua vitaalitoimintojen ylläpitämiseen.

Kuten muidenkin antidepressiivien, myös moklobemidin ja muiden esim. keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden sekaintoksikaatiot saattavat olla hengenvaarallisia. Tällaisessa tapauksessa potilas on sairaalahoidon tarpeessa ja häntä pitää seurata huolellisesti asianmukaisen hoidon varmistamiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Masennuslääkkeet, ATC-koodi: N06AG02

Aurorixin vaikuttava aine, moklobemidi, on antidepressiivinen lääkeaine, joka vaikuttaa aivojen monoaminergiseen neurotransmissioon estämällä palautuvasti ensisijaisesti monoamiinioksidaasi A:ta (RIMA). Näin serotoniinin, noradrenaliinin ja dopamiinin ekstrasellulaariset pitoisuudet nousevat metabolian vähenemisen seurauksena.

Koska moklobemidi kohottaa mielialaa ja lisää psykomotorista aktiivisuutta, se lievittää mm. dysforian, uupumuksen, jaksamattomuuden ja keskittymiskyvyttömyyden kaltaisia oireita. Nämä

vaikutukset alkavat yleisimmin ensimmäisen hoitoviikon aikana. Moklobemidi lievittää myös sosiaalisten tilanteiden pelkoon liittyviä oireita.

Vaikka moklobemidillä ei ole rauhoittavaa vaikutusta, se useimmiten parantaa masennuspotilaiden unenlaatua jo joidenkin päivien kuluessa. Moklobemidi ei heikennä vireystilaa.

Sekä lyhyt- että pitkäaikaiset eläintutkimukset viittaavat alhaiseen toksisuuteen. Sydämeen kohdistuvaa toksisuutta ei ole havaittu. Kohonneiden maksa-arvojen esiintyvyys näyttää olevan alhainen eikä siihen liity kliinisiä seurauksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Moklobemidi imeytyy täydellisesti GI-kanavasta porttiverenkiertoon oraalisen annon jälkeen. Lääkkeen huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan tavallisesti yhdessä tunnissa annoksen ottamisesta. Ensikierron metabolia maksassa alentaa hyötyosuutta annoksesta riippuvalla tavalla. Nämä metaboliareitit satureituvat kuitenkin ensimmäisen hoitoviikon aikana annostuksen ollessa 300–600 mg päivässä, minkä jälkeen saavutetaan varsinainen, lähes täydellinen oraalinen biologinen hyötyosuus. Toistuvassa annostelussa moklobemidin pitoisuudet plasmassa nousevat ensimmäisenä hoitoviikkona, jonka jälkeen saavutetaan tasapainotila.

Päivittäisen annoksen nostaminen aiheuttaa suhteessa suuremman nousun vakaan tilan pitoisuuksissa.

Jakautuminen

Moklobemidi on lipofiilinen. Se jakautuu laajalti kehoon, jakautumistilavuus V_{SS} on noin 1,0 l/kg. Sitoutuminen plasman proteiineihin, lähinnä albumiiniin, on vähäinen, 50 %.

Biotransformaatio

Moklobemidi metaboloituu lähes täydellisesti ennen elimistöstä poistumistaan. Valtaosa moklobemidin metaboliiteista syntyy morfoliiniosan hapetusreaktioiden kautta. Farmakologisesti aktiivisia metaboliitteja on ihmisellä havaittu verenkierrossa vain hyvin pieninä pitoisuuksina. Plasmassa esiintyvät päämetaboliitit ovat laktaami- ja N-oksidi johdannaisia. Moklobemidin on osoitettu metaboloituvan osittain polymorfisten isoentsyymien CYP2C19 ja CYP2D6 kautta. Synnynnäisesti tai lääkkeen vaikutuksen vuoksi hitaasti metaboloivilla potilailla moklobemidin aineenvaihdunta saattaa muuttua. Näiden vaikutusten merkitystä on selvitetty kahdessa tutkimuksessa ja ne ovat yleensä kliinisesti merkityksettömiä, ilmeisesti muiden vaihtoehtoisten metaboliareittien vuoksi. Annostuksen muutoksiin ei näin ollen ole tarvetta.

Eliminaatio

Moklobemidi eliminoituu nopeasti metaboloitumalla. Kokonaispuhdistuma on noin 20–50 l/h. Eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika toistuvassa annostelussa (300 mg kaksi kertaa päivässä) on noin 3 tuntia vaihteluvälillä ollessa 2–4 tuntia useimmilla potilailla. Alle 1 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Metaboliitit erittyvät munuaisten kautta. Erittyminen äidinmaitoon on vähäistä.

Farmakokinetiikka erityisryhmillä

Läikkäät potilaat

Imeytyminen ja muut farmakokineettiset parametrit pysyvät muuttumattomina.

Potilaat, joilla munuaisen vajaatoiminta

Munuaissairaus ei vaikuta moklobemidin eliminaatioon.

Potilaat, joilla maksan vajaatoiminta

Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa moklobemidin metabolia vähenee (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Akuutti ja krooninen toksisuus: Moklobemidin akuutti toksisuus on hyvin vähäinen hiirillä, rotilla, kaneilla ja koirilla. Siksi toksisuusriski arvioidaan myös ihmisellä hyvin pieneksi. Subkrooniset ja krooniset toksisuuskokeet rotilla ja koirilla ovat osoittaneet, että moklobemidi on hyvin siedetty toistuvassa annostelussa systeemisen altistuksen ollessa suuri (hyvin korkeat annokset verrattuna ihmisen päivittäiseen suositusannostukseen). Siksi toksisuusriski arvioidaan hyvin pieneksi ihmisellä myös kroonisessa käytössä. Mahdollista maksatoksisuutta on erikseen tutkittu pitkäaikaishoidossa rotilla ja koirilla. Moklobemidin ei todettu olevan maksatoksinen.

Lisääntymistoksisuus: Moklobemidin ei ole havaittu vaikuttavan haitallisesti lisääntymiseen lääkeaineella suoritetuissa lisääntymistutkimuksissa. Moklobemidin ei ole todettu olevan sikiötoksinen tai teratogeeninen eikä sen ole havaittu vaikuttavan hedelmällisyyteen eikä lisääntymiskäyttäytymiseen kaneilla tai rotilla. Siksi toksisuusriski arvioidaan hyvin pieneksi myös ihmisellä.

Mutageenisuus: Moklobemidillä ei ole todettu mutageenisia ominaisuuksia sarjassa *in vitro* - ja *in vivo* -mutageenisuustutkimuksia.

Karsinogeenisuus: Moklobemidin ei ole todettu aiheuttaneen kasvaimia tai morfologisia solumuutoksia lääkeaineella suoritetuissa karsinogeenisuustutkimuksissa hiirillä ja rotilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Aurorix 150mg:

Tablettiäidin

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Povidoni K30

Natriumtärkkelysglykolaatti

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Etyyliselluloosa

Makrogoli 6000

Talkki

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Aurorix 300mg:

Tablettiäidin

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Povidoni K30

Natriumtärkkelysglykolaatti

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Etyyliselluloosa

Makrogoli 6000
Talkki
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Aurorix 150mg: PVC/alumiiniläpipainopakkaus 30 ja 100 tablettia.
Aurorix 300mg: PVC/alumiiniläpipainopakkaus 30 ja 60 tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Meda Oy
Vaisalantie 4
02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Aurorix 150mg: 10474
Aurorix 300mg: 11544

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31.5.1991 (150mg), 15.8.1994 (300mg)
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.7.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.10.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aurorix 150 mg filmdragerad tablett.

Aurorix 300 mg filmdragerad tablett.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Aurorix 150 mg:

1 tablett innehåller 150 mg moklobemid.

Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller 148 mg laktosmonohydrat.

Aurorix 300 mg:

En tablett innehåller 300 mg moklobemid

Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller 26,5 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad.

Tabletten är till sin form avlång och den har en brytskåra. Tablettens storlek är 14,6 x 7,6 x 4,7 mm

Aurorix 150 mg: På tablettens ena sida är tryckt 150 och tablettens färg är ljusgul.

Aurorix 300 mg: På tablettens andra sida är tryckt 300 och tablettens färg är vit.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Depression

Svår eller mellansvår social fobi

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna

Doseringsrekommendationen för moklobemid är 300–600 mg dagligen vanligtvis uppdelad i två eller tre doser. Startdos är 300 mg dagligen.

Depression

Dosen ökas inte under den första behandlingsveckan då biotillgängligheten ökar under denna behandlingsperiod (se avsnitt 5.2). Beroende på depressionens svårighetsgrad kan moklobemiddosen vid behov ökas till 600 mg dagligen.

Behandlingen ska fortgå i minst 4–6 veckor för att läkemedlets effekt ska kunna bedömas.

Social fobi

Dosen ökas den fjärde dagen till 600 mg uppdelad i två doser. Behandlingen rekommenderas inte fortsätta med den 300 mg daglig dosen i över 3 dagar då den effektiva dosen för de flesta är 600 mg

dagligen. Behandlingen ska fortsätta med en 600 mg daglig dos under 8–12 veckor för att läkemedlets effekt ska kunna bedömas.

Social fobi kan vara en kronisk störning, varför det är förnuftigt att överväga att fortsätta behandlingen för en patient som reagerar på behandlingen. Studieresultat tyder på att moklobemidbehandlings effekt bevaras vid långtidsbehandling. Patienternas status bedöms regelbundet för att bestämma behovet av fortsatt behandling. Det finns inte tillräcklig erfarenhet av behandling som fortsätter flera år.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Doseringen behöver inte justeras för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Doseringen behöver inte justeras för patienter som har nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Vid allvarliga störningar av leverns metabolism som orsakas av leversjukdom eller om patienten tar läkemedel (t.ex. simetidin) som hämmar mikrosomala mono-oxygenasenzymers aktivitet minskas dygnsdosen till hälften eller en tredjedel (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Pediatrisk population

Användning av Aurorix är kontraindicerat vid behandling av barn (se avsnitt 4.3) då inga kliniska data finns att tillgå.

Administreringssätt

Aurorix filmdragerade tabletter tas genom munnen efter en måltid.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Samtidig användning av moklobemid och följande läkemedel är kontraindicerat (se även avsnitt 4.5): selegin, bupropion, triptaner, petidin, tramadol, dextrometorfan och linezolid. Akuta förvirringstillstånd. Användning på barn.

4.4 Varningar och försiktighet

Liksom för andra läkemedel som används vid behandling av depression kan moklobemid förvärra schizofrena symptom hos depressiva patienter som har schizofrena eller schizoaffektiva psykoser. Om möjligt bör behandling med långverkande neuroleptika fortsätta hos dessa patienter.

Det är i allmänhet inte nödvändigt att iaktta särskilda begränsningar av dieten under moklobemidbehandlingen. Då tyraminöverkänslighet dock kan förekomma hos vissa patienter bör patienterna tillrådas att undvika stora mängder ost och andra födor som innehåller tyramin.

Hos vissa patienter kan överkänslighet inträffa. Symptomen kan vara hudutslag och ödem.

I teorin är det möjligt att MAO-hämmare kan utlösa en hypertensiv reaktion hos patienter med tyreotoxikos eller feokromocytom. Eftersom klinisk erfarenhet saknas, bör försiktighet iaktas i denna patientgrupp vid inledning av medicineringsmedel med moklobemid.

Försiktighet ska iaktas om moklobemid används tillsammans med läkemedel som inverkar på serotoninkoncentrationen (såsom många antidepressiva medel) och särskilt om det är fråga om kombinationsbehandling med flera andra läkemedel. Detta gäller särskilt för klomipramin (se avsnitt 4.5).

Dextrometorfan, som kan finnas i vissa läkemedel avsedda för behandling av förkylningssymptom, rekommenderas inte samtidig användning med moklobemid (se avsnitt 4.5).

Växtbaserade läkemedel som innehåller Johannesört (*Hypericum perforatum*) bör användas med försiktighet om de används samtidigt med moklobemid eftersom detta kan öka serotoninkoncentrationen.

Självmod/suicidtankar eller förvärring av depression:

Med depression förknippas ökad risk för suicidtankar, självskaðebeteende och självmord (händelser förknippade med självmord). Denna självmordsrisk kvarstår tills det sker en märkbar förbättring av sjukdomen. Då det kanske inte sker någon förbättring under de första veckorna från initieringen av behandlingen ska patienten noga följas tills förbättring sker. På basen av klinisk erfarenhet vet man att självmordsrisken ökar under det första skedet av sjukdomsförbättringen.

Andra psykiatriska indikationer för vilka Aurorix förskrivs kan också vara associerade med ökad risk för suicidalt beteende. Dessa andra sjukdomar eller symptom kan dessutom uppträda samtidigt med depression. Därför ska samma försiktighetsåtgärder som vid behandling av svårt depressiva patienter iaktas vid behandlingen av patienter som har dessa andra psykiatriska symptom.

Patienter som tidigare haft självmordstankar eller -beteende eller som i betydande grad haft tankar som förknippas med självmord innan initieringen av behandlingen har större risk för självmordstankar och -försök, och de ska iaktas särskilt under behandlingen. En meta-analys baserad på placebokontrollerade 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 med risk ska följas noga, särskilt under behandlingens början och då justeringar görs i doseringen. Patienterna (och deras vårdare) ska fästa uppmärksamhet på eventuell förvärring av depressionen, ökat självmordsbeteende eller ökade suicidtankar eller konstigt uppträdande. Om detta uppträder ska läkarvård omedelbart uppsökas.

Om sömnlöshet eller nervositet uppträder i början av behandlingen med moklobemid kan en minskning av dosen eller tillfällig symptomatisk behandling vara nödvändig. 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.

Detta läkemedel 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

Samtidig användning av moklobemid och selegilin eller linezolid är kontraindicerad.

Moklobemid och triptaner får inte användas samtidigt, eftersom triptanerna är potenta serotoninreceptoragonister och metaboliseras av monoaminoxidas (MAO) samt olika cytokrom P450-enzym, vilket leder till att plasmakoncentrationen av triptanerna ökar. Triptaner är t.ex. sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan, almotriptan, naratriptan, frovatriptan och eletriptan.

Samtidig användning av moklobemid och tramadol är kontraindicerad.

Moklobemid förstärker opiaters effekt hos djur. Till exempel kan en justering av dosen morfin, fentanyl och kodein bli nödvändig.

Samtidig användning av moklobemid och petidin är kontraindicerad, eftersom risken för serotonin syndrom (symptomen är konfusion, feber, kramper, ataxi, hyperreflexi, myoclonus, diarré) ökar.

Moklobemids effekt är selektiv och reversibel och dess effekt på tyramin är därför liten och snabbt övergående, såsom farmakologiska studier på djur och människa har visat (se avsnitt 4.4). Förstärkningen av pressoeffekten uteblev helt eller var lägre när moklobemid gavs efter en måltid.

Om patienten använder läkemedel, såsom simetidin (se avsnitt 4.2), som potentiellt hämmar leverns mikrosomala multi-oxygenasenzymers aktiviteter minskas den dagliga dosen moklobemid till hälften eller en tredjedel.

Då moklobemid är en CYP2C19-hämmare ska försiktighet iaktas om det samtidigt används läkemedel som metaboliseras med hjälp av detta enzym. Plasmakoncentrationen av dessa substanser (såsom protonpumpshämmare [t.ex. omeprazol] fluoxetin och fluvoxamin) kan öka vid samtidig användning med moklobemid. Moklobemid inhiberar metabolismen av omeprazol hos snabba CYP2C19-metaboliserare vilket resulterar i en fördubblad exponering av omeprazol.

Försiktighet ska iaktas om trimipramin eller maprotilin används samtidigt med moklobemid, eftersom plasmakoncentrationen av dessa monoaminåterupptagshämmare då ökar.

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

Försiktighet ska iaktas om moklobemid används tillsammans med läkemedel som inverkar på serotoninkoncentrationen, såsom många antidepressiva medel och särskilt om det är fråga om kombinationsbehandling med flera andra läkemedel. Detta gäller särskilt antidepressiva såsom venlafaxin, fluvoxamin, klomipramin, citalopramin, escitalopramin, paroxetin, sertalin och bupropion. Enstaka fall av en kombination av allvarliga symptom som tyder på serotonerg överaktivitet har rapporterats. Dessa är hypertermi, förvirring, hyperreflexi och myoklonus. Då sådana kombinerade symptom uppträder ska 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 omedelbart på följande dygn efter utsättandet av moklobemid (dvs. utan "wash-out"-period) och tvärtom under förutsättning att ovan nämnda försiktighet iaktas. Vid övergång till Aurorix ska dosen under den första veckan inte överskrida 300 mg dagligen (se avsnitt 4.2). Undantag utgör sådana serotoninåtertagshämmare som har en lång halveringstid. När användningen av dem har avslutats får moklobemidbehandlingen inledas först efter 2 veckor, och då det är fråga om fluoxetin först efter 5 veckor. Generellt rekommenderas en 14 dagars paus vid preparatbyte till moklobemid från en irreversibel MAO-hämmare (t.ex. fenelzin, tranylcypromin).

Samtidig användning av johannesört (*Hypericum perforatum*) rekommenderas inte då det kan öka serotoninkoncentrationen i det centrala nervsystemet.

Sibutramin är en noradrenalin- och serotoninåterupptagshämmare vars användning kan öka effekten av MAO-hämmare, varför samtidig användning med moklobemid inte rekommenderas.

Enstaka fall av allvarliga CNS-biverkningar har rapporterats efter samtidig administrering av moklobemid och dextrometorfan. Eftersom hostmediciner och läkemedel avsedda för behandling av förkylningssymtom kan innehålla dextrometorfan bör läkemedel som innehåller dessa inte användas samtidigt utan samråd med läkare (se avsnitt 4.3 och 4.4)

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Reproduktionsstudier på djur tyder inte på risk för fosterskada, men det finns inte data om Aurorix' säkerhet vid användning under graviditeten hos människa. Av detta skäl ska läkemedlets potentiella nytta övervägas mot den eventuella risken för fostret.

Amning

Fastän endast en liten mängd moklobemid passerar över i modersmjölk (cirka 1/30 av moderns dos, då vikten beaktas) ska den potentiella nyttan av fortsatt behandling med läkemedlet under amningen övervägas mot den eventuella risken för barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Generellt förväntas det inte att Aurorix påverkar förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Liksom alltid då en läkemedelsbehandling inleds ska även i inledningsskedet av moklobemidbehandlingen försiktighet iakttas vid bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar listas enligt organsystem och frekvens (det antal patienter som förväntas få biverkningar) som följer:

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

<i>Metabolism och nutrition:</i>	
Sällsynta	Minskad aptit*, hyponatremi*
<i>Psykiska störningar:</i>	
Mycket vanliga	Sömnbesvär
Vanliga	Agitation, ångest, rastlöshet
Mindre vanliga	Suicidtankar, konfusion (dessa har försvunnit snabbt vid utsättande av behandlingen)
Sällsynta	Suicidalt beteende ¹⁾ , vanföreställningar*
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	
Mycket vanliga	Yrsel, huvudvärk
Vanliga	Parestesi
Mindre vanliga	Smakförändring
<i>Ogon:</i>	
Mindre vanliga	Försämrad syn
<i>Blodkärl:</i>	
Vanliga	Hypotension
Mindre vanliga	Rodnad
<i>Magtarmkanalen:</i>	
Mycket vanliga	Muntorrhet, illamående
Vanliga	Kräkningar, diarré, förstoppning
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	
Vanliga	Hudutslag
Mindre vanliga	Ödem, pruritus, urtikaria
<i>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället:</i>	
Vanliga	Irritabilitet

Mindre vanliga	Asteni
<i>Undersökningar:</i> Sällsynta	Serotonergt syndrom* (samtidig användning med läkemedel som ökar serotonin, såsom serotoninåterupptagshämmare och andra antidepressiva), förhöjda leverenzymmer (utan tillhörande kliniska konsekvenser)

¹⁾ Suicidtankar och beteende har rapporterats under behandling med Aurorix eller snart efter utsättning av behandlingen (se avsnitt 4.4).

*: Biverkningar som inte rapporterats i samband med kliniska studier utan först efter marknadsintroduktionen.

Vissa biverkningar kan bero på symptom som patienten har och som försvinner vid fortsatt behandling. Enstaka förvirringsfall har rapporterats, men efter att medicineringen har utsatts har de snabbt varit övergående.

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:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symptom

Överdosis med enbart moklobemid medför i allmänhet milda och reversibla tecken på CNS-påverkan och gastrointestinala besvär.

Behandling

Behandling av överdosering ska inriktas på underhåll av vitala funktioner.

Liksom med andra antidepressiva medel kan blandade överdoseringar med moklobemid och andra t.ex. CNS-verkande läkemedel vara livshotande. I sådant fall ska patienten läggas in på sjukhus, noggrant kontrolleras och ges lämplig vård.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antidepressiva medel, ATC-kod: N06AG02

Aurorix' verksamma ämne, moklobemid, är ett antidepressivum som påverkar det monoaminerga cerebrala neurotransmittersystemet genom en reversibel hämning av monoaminoxidasa (RIMA). De extracellulära koncentrationerna av serotonin, noradrenalin, och dopamin ökar som följd av minskad metabolism.

På grund av att moklobemid höjer sinnesstämningen och ökar den psykomotoriska aktiviteten lindrar det symptom som dysfori, trötthet, orkeslöshet och koncentrationsoförmåga. Dessa effekter börjar i allmänhet under den första behandlingsveckan. Moklobemid lindrar också symptom associerade med social fobi.

Fastän moklobemid inte har en lugnande verkan förbättrar det oftast depressiva patienters sömnkvalitet redan inom några dagar. Moklobemid försämrar inte uppmärksamheten.

Både kort- och långvariga djurstudier tyder på låg toxicitet. Toxisk effekt på hjärtat har inte observerats. Förekomsten av höjda levervärden förefaller låg och är inte associerat med kliniska följder.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral tillförsel absorberas moklobemid fullständigt från mag-tarmkanalen till portalcirkulationen. Maximal plasmakoncentration av läkemedlet uppnås vanligtvis inom en timme efter administreringen av dosen. Förstapassagemetabolismen i levern sänker biotillgängligheten på sätt som beror på dosen. Dessa metabolismrutter satureras emellertid under den först behandlingsveckan då doseringen är 300–600 mg dagligen, varefter den egentliga nästan fullständiga orala biotillgängligheten uppnås. Vid upprepad dosering ökar plasmakoncentrationerna av moklobemid under den första behandlingsveckan, varefter balanserat tillstånd uppnås.

Ökning av den dagliga dosen orsakar en förhållandevis större ökning av steady state koncentrationerna.

Distribution

Moklobemid är lipofilt. Det distribueras i stor utsträckning i kroppen, distributionsvolymen V_{ss} är cirka 1,0 l/kg. Plasmaproteinbindningen är låg, 50 %.

Metabolism

Moklobemid metaboliseras nästan fullständigt innan det försvinner ur kroppen. Större delen av moklobemids metaboliter bildas genom oxidationsreaktioner av morfolindelen. Farmakologiskt aktiva metaboliter har observerats hos människa i blodcirkulationen endast i små koncentrationer. De huvudsakliga metaboliterna som uppträder i plasma är laktam- och N-oxidderivat. Moklobemid har visat sig metaboliseras delvis via de polymorfa isoenzymerna CYP2C19 och CYP2D6. Patienter, där metabolismen kongenialt eller på grund av läkemedlets effekt är långsam, kan uppleva en förändring i ämnesomsättningen. Betydelsen av dessa effekter har undersökts i två studier och de har generellt varit kliniskt betydelselösa, uppenbarligen på grund av andra alternativa metaboliska vägar. Det finns därför inte någon orsak till dosjustering.

Eliminering

Moklobemid elimineras snabbt genom metabola processer. Total clearance är cirka 20–50 l/h. Elimineringens genomsnittliga halveringstiden vid upprepad dosering (300 mg två gånger dagligen) är cirka 3 timmar, intervall 2–4 timmar. Mindre än 1 % av dosen utsöndras oförändrad i urin. Metaboliterna utsöndras via njurarna. Utsöndring i bröstmjölk är obetydlig.

Farmakokinetiken i särskilda grupper

Äldre patienter

Absorption och andra farmakokinetiska parametrar förblir oförändrade.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Njursjukdom inverkar inte på elimineringen av moklobemid.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Vid svårt nedsatt leverfunktion minskar metabolismen av moklobemid (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionstoxicitet och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Akut och kronisk toxicitet: Moklobemids akuta toxicitet är mycket låg hos möss, råttor, kaniner och hundar. Därför bedöms toxicitetsrisken vara liten även hos människa. Subkroniska och kroniska toxicitetsstudier hos råttor och hundar har visat att moklobemid har tolererats väl i upprepade doseringar då den systemiska exponering varit stor (mycket höga doser jämfört med den rekommenderade doseringen för människa). Därför bedöms toxicitetsrisken vara mycket liten hos människa, även vid kronisk användning. Potentiell levertoxicitet har särskilt studerats i långvarig vård hos råttor och hundar. Moklobemid har inte konstaterats vara levertoxiskt.

Reproduktionstoxicitet: Moklobemid har inte observerats inverka skadligt på reproduktionen i reproduktiva studier som utförts med läkemedlet. Moklobemid har inte konstaterats vara embryotoxiskt eller teratogent, och det har inte setts påverka fertiliteten och inte heller reproduktionsförmågan hos kaniner eller råttor. Därför bedöms toxicitetsrisken vara mycket liten hos människa.

Mutagenicitet: Moklobemid har inte konstaterats ha mutagena egenskaper i en serie *in vitro*- och *in vivo*-mutagenicitetsstudier.

Karcinogenicitet: Moklobemid har inte konstaterats orsaka tumörer eller morfologiska cellförändringar i karcinogenicitetsstudier med läkemedlet hos möss och råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Aurorix 150 mg:

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Povidon K30

Natriumstärkelseglykolat

Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos

Etylcellulosa

Makrogol 6000

Talk

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Aurorix 300 mg:

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Povidon K30

Natriumstärkelseglykolat

Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos

Etylcellulosa

Makrogol 6000
Talk
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aurorix 150 mg: PVC/aluminiumblister 30 och 100 tabletter.
Aurorix 300 mg: PVC/aluminiumblister 30 och 60 tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Meda Oy
Vaisalavägen 4
02130 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Aurorix 150 mg: 10474
Aurorix 300 mg: 11544

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 31.5.1991 (150mg), 15.8.1994 (300mg)
Datum för den senaste förnyelsen: 11.07.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.10.2020