

**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

**Moclobemid-ratiopharm® 150 mg Filmtabletten**  
**Moclobemid-ratiopharm® 300 mg Filmtabletten**

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

**Moclobemid-ratiopharm® 150 mg Filmtabletten**

Jede Filmtablette enthält 150 mg Moclobemid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 156,5 mg Lactose (wasserfrei).

**Moclobemid-ratiopharm® 300 mg Filmtabletten**

Jede Filmtablette enthält 300 mg Moclobemid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 12,2 mg Lactose (wasserfrei).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

**Moclobemid-ratiopharm® 150 mg Filmtabletten**

Gelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit weißem Kern. Auf einer Seite sind die Filmtabletten mit einem Logo (ein „P“ das mit „@“ verschlungen ist) und „150“ gekennzeichnet, auf der anderen Seite besitzen sie eine Bruchrinne.

**Moclobemid-ratiopharm® 300 mg Filmtabletten**

Weiß, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit weißem Kern. Auf einer Seite sind die Filmtabletten mit einem Logo (ein „P“ das mit „@“ verschlungen ist) und „300“ gekennzeichnet, auf der anderen Seite besitzen sie eine Bruchrinne.

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Moclobemid ist angezeigt für die Behandlung von Episoden einer Major Depression.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung****Erwachsene**

In der Regel beträgt die Anfangsdosis 300 mg pro Tag. Diese wird auf mehrere Gaben aufgeteilt, die jeweils nach den Mahlzeiten einzunehmen sind.

Die Filmtabletten sollten mit Flüssigkeit eingenommen werden.

Bei Bedarf kann die Tagesdosis auf bis zu 600 mg gesteigert werden. Dosissteigerungen dürfen nicht vor Ablauf der ersten Behandlungswoche vorgenommen werden, da die Bioverfügbarkeit in dieser Zeit noch ansteigt und deshalb in den ersten 1–3 Wochen möglicherweise noch keine klinische Wirkung erkennbar ist.

Je nach Wirksamkeit kann die therapeutische Dosis in Einzelfällen schrittweise auf 150 mg Moclobemid täglich reduziert werden.

**Dauer der Behandlung**

Die Behandlung mit Moclobemid sollte über mindestens 4–6 Wochen durchgeführt werden, um die Wirksamkeit ausreichend beurteilen zu können.

Die Behandlung mit Moclobemid sollte vorzugsweise über einen symptomfreien Zeitraum von 4–6 Monaten fortgesetzt werden. Danach kann die Behandlung stufenweise abgesetzt werden.

Zur Vermeidung von Absetzsymptomen sollten Antidepressiva, insbesondere MAO-Hemmer, nur schrittweise abgesetzt werden.

**Ältere Patienten**

Bei älteren Patienten ist keine besondere Anpassung der Dosierung erforderlich.

**Kinder und Jugendliche**

Da noch keine ausreichenden klinischen Daten zur Anwendung bei Kindern vorliegen, wird die Verabreichung von Moclobemid an Kinder nicht empfohlen.

**Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion**

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine besondere Anpassung der Dosierung erforderlich.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion muss die Tagesdosis Moclobemid auf die Hälfte oder ein Drittel gesenkt werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Akute Verwirrheitszustände
- Patienten mit Phäochromozytom
- Moclobemid sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden, da ausreichende klinische Erfahrungen bei dieser Gruppe von Patienten noch nicht vorliegen
- Eine gleichzeitige Behandlung von Moclobemid mit den folgenden Wirkstoffen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5):
  - Selegilin
  - 5-HT-Wiederaufnahme-Hemmer sowie andere Antidepressiva (einschließlich trizyklische Antidepressiva)
  - Linezolid
  - Triptane
  - Pethidin
  - Tramadol
  - Bupropion
  - Dextromethorphan

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung****Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung**

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen kann.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnehmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Depressive Patienten, bei denen Erregung oder Agitiertheit die dominierenden klinischen Symptome darstellen, sollten entweder nicht mit Moclobemid behandelt werden oder nur in Kombination mit einem Sedativum, und zwar für nicht länger als 2–3 Wochen.

Die Behandlung einer depressiven Episode bei bipolaren Störungen kann manische Episoden auslösen; in diesem Fall muss die Behandlung mit Moclobemid abgesetzt werden.

Schlaflosigkeit, Nervosität oder Überspanntheit zu Beginn der Behandlung mit Moclobemid können eine Dosisreduktion oder eine vorübergehende symptomatische Behandlung rechtfertigen. Falls es zu einer Manie oder Hypomanie kommt oder frühe Symptome solcher Reaktionen (Größenideen, Hyperaktivität [einschließlich verstärkter Rededrang], rücksichtslose Impulsivität) auftreten, wird die Behandlung mit Moclobemid abgebrochen und eine alternative Therapie eingeleitet.

Wie auch bei anderen Antidepressiva, kann Moclobemid die schizophrenen Symptome von depressiven Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiven Störungen verschlimmern. Die Behandlung mit Langzeitneuroleptika sollte bei diesen Patienten nach Möglichkeit beibehalten werden.

Im Allgemeinen bedarf es bei der Behandlung mit Moclobemid keiner besonderen Diät. Da einige Patienten eine Überempfindlichkeit gegenüber Tyramin aufweisen könnten, sollte allen Patienten von dem Verzehr größerer Mengen tyraminreicher Lebensmittel (wie z. B. reifem Käse oder Rotwein) abgeraten werden.

Bei anfälligen Patienten können Überempfindlichkeitsreaktionen mit Symptomen wie Hautausschlag und Ödeme auftreten.

Obwohl keine Wechselwirkungen mit Alkohol nachgewiesen wurden, wird wie bei allen Psychopharmaka von Alkoholgenuss abgeraten.

Patienten mit Hypertonie müssen während der Behandlung mit Moclobemid sorgfältig

überwacht werden. Theoretische pharmakologische Überlegungen lassen vermuten, dass MAO-Hemmer bei Patienten mit Thyreotoxikose hypertensive Reaktionen auslösen können. Da für diese Patientengruppe Erfahrungen mit Moclobemid fehlen, ist bei der Anwendung von Moclobemid Vorsicht geboten.

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, Sympathomimetika wie Ephedrin, Pseudoephedrin und Phenylpropanolamin (in vielen Arzneimitteln gegen Husten enthalten) zu meiden.

Die Patienten müssen auch darüber informiert werden, dass sie bei chirurgischen Eingriffen den Anästhesisten auf die Einnahme von Moclobemid hinweisen sollten.

Bei Patienten, die Moclobemid erhalten, ist bei der zusätzlichen Gabe von Wirkstoffen, die die Wirkung von Serotonin potenzieren, wie viele andere Antidepressiva – besonders in der Multi-Drug-Kombinationstherapie, Vorsicht geboten, um die Auslösung eines Serotonin-Syndroms zu verhindern. Dies trifft insbesondere für Clomipramin und selektive Serotonin (5-HT)-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI-Antidepressiva) zu (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.5). Zwischen der Therapie mit SSRI und Moclobemid ist eine Auswaschphase notwendig (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung (z. B. angeborenes langes QT-Syndrom, Bradykardie und/oder Hypokaliämie) soll Moclobemid mit Vorsicht angewendet werden, da eine QT-Verlängerung in dieser Population auftreten kann. Vorsicht ist auch geboten bei gleichzeitiger Anwendung QT-verlängernder Arzneimittel.

Die gleichzeitige Gabe von Moclobemid und Dextromethorphan, das z. B. in Arzneimitteln zur Behandlung von Erkältungskrankheiten enthalten sein kann, ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Johanniskraut (Hypericum) enthaltende phytotherapeutische Arzneimittel dürfen nur mit Vorsicht zusammen mit Moclobemid angewendet werden, da hierdurch die Serotoninkonzentration ansteigen kann.

Die Anwendung von Moclobemid wird bei Kindern nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Leberfunktionsstörungen muss die Dosierung reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

**Moclobemid-ratiopharm®** enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Moclobemid-ratiopharm®** nicht einnehmen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine Kombinationstherapie mit Selegilin, Tramadol oder Linezolid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Verabreichung von Moclobemid und Triptanen ist kontraindiziert, weil diese starke Serotoninrezeptoragonisten sind und durch Monoaminoxidasen (MAO) und verschiedene Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert werden und die Plasma-

konzentrationen der Triptane wie z. B. Sumatriptan, Rizatriptan, Zolmitriptan, Almotriptan, Naratriptan, Frovatriptan und Eletriptan ansteigen (siehe Abschnitt 4.3).

Eine Kombinationstherapie mit Dextromethorphan ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei gleichzeitiger Gabe von Moclobemid und Dextromethorphan wurden vereinzelt Fälle von schweren Nebenwirkungen im Bereich des Zentralnervensystems beobachtet. Da Dextromethorphan in einigen Arzneimitteln gegen Husten und Erkältung enthalten ist, müssen Dextromethorphan-freie Arzneimittel gewählt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Beim Tier verstärkt Moclobemid die Wirkung von Opiaten (z. B. Pethidin, Dextromethorphan und Tramadol, siehe Abschnitt 4.3). Die Dosierung der folgenden Opiate, z. B. Morphin, Fentanyl oder Codein, muss daher eventuell angepasst werden.

Die Kombination mit Pethidin ist aufgrund des erhöhten Risikos für ein Serotonin-Syndrom (Verwirrtheit, Fieber, Krämpfe, Ataxie, Hyperreflexie, Myoklonus, Diarrhö) kontraindiziert.

Bei Patienten, die Moclobemid einnehmen, sollte die Gabe von serotonerg wirksamen Arzneimitteln, wie viele andere Antidepressiva, besonders in der Multi-Drug-Kombinationstherapie, mit Vorsicht erfolgen. Dies trifft insbesondere für Antidepressiva, wie z. B. trizyklische Antidepressiva, Venlafaxin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Clomipramin, Citalopram, Escitalopram, Paroxetin, Sertralin und Bupropion zu. In Einzelfällen traten schwere Symptome wie Hyperthermie, Verwirrtheit, Hyperreflexie, Rigor, Reizbarkeit, Tachykardie, Anstieg des Blutdrucks und Myoklonus auf, die auf eine serotonerge Überaktivität hinweisen (Serotonin-Syndrom). Unter einer kombinierten Therapie wurden Todesfälle beobachtet (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4). Wenn ein solcher Symptomenkomplex auftreten sollte, muss der Patient einer engmaschigen ärztlichen (bei Bedarf stationären) Überwachung unterzogen und entsprechend therapiert werden.

Beim Wechsel von einem anderen Antidepressivum auf Moclobemid wird eine Auswaschphase empfohlen, deren Dauer von der Halbwertszeit des Antidepressivums abhängt. Aufgrund der in der Regel langen Halbwertszeiten von SSRI, wird eine Auswaschphase von 4–5facher Dauer der Halbwertszeit des Wirkstoffes oder dessen aktiver Metaboliten nach Beendigung der SSRI-Behandlung und vor Behandlungsbeginn mit Moclobemid empfohlen.

Im Allgemeinen wird beim Wechsel von einem irreversiblen MAO-Hemmer (z. B. Phenelzin, Tranylcypromin) zu Moclobemid ein Abstand von 14 Tagen empfohlen. Bei Umstellung auf Moclobemid sollte in der ersten Behandlungswoche eine Tagesdosis von 300 mg nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva, MAO-Inhibitoren oder anderen Antidepressiva kann am nächsten Tag nach dem Absetzen von Moclobemid eingeleitet werden.

Wie pharmakologische Studien an Tieren und Menschen gezeigt haben, ist die Neigung zur Interaktion von Moclobemid mit Tyramin aufgrund der selektiven und reversiblen Wirkung von Moclobemid geringfügig und kurzfristig (siehe Abschnitt 4.4). Wenn Moclobemid nach einer Mahlzeit eingenommen wurde, kam es zu einer geringeren oder gar keiner Verstärkung der vasopressorischen Wirkung.

Die gleichzeitige Anwendung mit Johanniskraut (Hypericum) wird nicht empfohlen, da dies zu einem Anstieg der Serotoninkonzentration im zentralen Nervensystem führen kann.

Die Tagesdosis von Moclobemid sollte bei Patienten, deren Leberstoffwechsel durch ein Arzneimittel stark eingeschränkt ist, das mikrosomale mischfunktionelle Oxidasen hemmt (wie z. B. Cimetidin), auf die Hälfte oder auf ein Drittel gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die über CYP2C19 metabolisiert werden, ist Vorsicht geboten, da Moclobemid dieses Enzym hemmt. Die Plasmakonzentration dieser Arzneimittel (wie z. B. Protonenpumpenhemmer [z. B. Omeprazol], Fluoxetin und Fluvoxamin) kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Moclobemid erhöht werden. In ähnlicher Weise hemmt Moclobemid den Stoffwechsel von Omeprazol bei schnellen CYP2C19 Metabolisierern, was zu einer Verdopplung der Omeprazol Exposition führt.

Bei der gleichzeitigen Anwendung mit Trimipramin und Maprotilin ist Vorsicht geboten, da die Plasmakonzentration dieser Monoamin-Wiederaufnahmehemmer bei gleichzeitiger Verabreichung mit Moclobemid ansteigt.

Es besteht die Möglichkeit, dass die pharmakologische Wirkung von systemisch angewendeten sympathomimetischen Stoffen (z. B. Adrenergika) während einer gleichzeitigen Behandlung mit Moclobemid verstärkt und verlängert werden kann. Bei diesen Wirkstoffen kann daher eine Dosisanpassung erforderlich werden.

Derzeit liegen noch keine Erfahrungen mit der gleichzeitigen Gabe von Moclobemid und Buspiron beim Menschen vor. Es wurden jedoch bei der Kombinationstherapie von Buspiron und anderen MAO-Inhibitoren Fälle von hypertensiven Krisen berichtet; aus diesem Grund ist von der gleichzeitigen Behandlung mit Buspiron und Moclobemid abzuraten.

Daten aus klinischen Studien deuten nicht darauf hin, dass es zwischen Moclobemid und Hydrochlorothiazid (HCT) bei hypertensiven Patienten, und oralen Kontrazeptiva, Digoxin, Phenprocoumon oder Alkohol Wechselwirkungen gibt.

Da Sibutramin ein Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer ist, der die Wirkung von MAO-Hemmern verstärken würde, wird die gleichzeitige Anwendung mit Moclobemid nicht empfohlen.

Von der gleichzeitigen Anwendung von Dextropropoxyphen wird abgeraten, da

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>				Appetit vermindert*, Hyponatriämie	
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Schlafstörung	Agitiertheit, Angst, Unruhe	Suizidale Gedanken, Verwirrheitszustand (dieser bildet sich nach Absetzen der Therapie rasch zurück)	suizidales Verhalten, Wahn*	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen	Parästhesie	Geschmacksstörung		
<b>Augenerkrankungen</b>			Sehstörungen		
<b>Gefäßerkrankungen</b>		Hypotonie	Hitzegefühl		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Mundtrockenheit, Übelkeit	Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation			
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Ausschlag	Ödem, Pruritus, Urtikaria		
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>					Galaktorrhö
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Reizbarkeit	Asthenie		
<b>Untersuchungen</b>				Serotonin-Syndrom* (bei gleichzeitiger Verabreichung mit serotonerg wirksamen Arzneimitteln, wie SSRI und vielen anderen Antidepressiva), erhöhte Leberenzymwerte (ohne daraus resultierende klinische Folgen)	

Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien, sondern nur nach Markteinführung berichtet wurden, sind durch einen Stern (\*) gekennzeichnet.

Moclobemid die Wirkungen von Dextropropoxyphen verstärken kann.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Untersuchungen an Tieren haben keinerlei Hinweise auf Risiken für den Fetus ergeben. Erfahrungen einer Anwendung von Moclobemid während der Schwangerschaft beim Menschen liegen aber noch nicht vor. Deshalb muss der erwartete therapeutische Nutzen in der Schwangerschaft gegen das mögliche Risiko für den Fetus abgewogen werden.

##### Stillzeit

Da nur ein geringer Anteil Moclobemid in die Muttermilch gelangt (ca. 1/30 der maternalen Dosis), müssen die Vorteile einer fortdauernden Behandlung während der Stillzeit gegen die möglichen Risiken für das Kind abgewogen werden.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Untersuchungen über die Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen wurden nicht durchgeführt.

In Anbetracht des Nebenwirkungsprofils sind unter Moclobemid in der Regel keine Beeinträchtigungen bei der Ausübung von Tätigkeiten zu erwarten, die volle geistige Aufmerk-

samkeit erfordern (z.B. das Führen eines Kraftfahrzeugs). Die Reaktionsfähigkeit des einzelnen Patienten sollte jedoch zu Beginn der Behandlung überwacht werden.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Moclobemid treten hauptsächlich in den ersten Behandlungswochen auf und nehmen anschließend parallel zur Verbesserung der depressiven Symptome ab. Dies gilt insbesondere für solche Nebenwirkungen, die mit dem depressiven Zustandsbild zusammenhängen, wie z.B. Angstzustände, Erregung oder Reizbarkeit sowie plötzliche Stimmungswechsel mit Manie oder Delirium.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Sehr selten ( $< 1/10.000$ ); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe oben stehende Tabelle

##### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden

Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

##### Anzeichen

Eine Überdosierung von Moclobemid allein führt in der Regel zu leichten, reversiblen zentralnervösen Störungen und zu einer Reizung des Gastrointestinaltrakts. Es wurden Anzeichen von Agitiertheit, Aggressivität und Verhaltensänderungen beobachtet. Da Moclobemid bei Überdosierung das QT- und QTc-Intervall verlängert, sollte bei einer Überdosierung von Moclobemid ein 12-Kanal-EKG durchgeführt werden.

##### Behandlung

Die Behandlung nach Überdosierung sollte in erster Linie auf die Erhaltung der Vitalfunktionen abzielen.

Wie auch bei anderen Antidepressiva kann eine Mischintoxikation von Moclobemid mit anderen Wirkstoffen (wie z. B. anderen auf das Zentralnervensystem wirkende Substanzen) lebensbedrohlich verlaufen. Die betreffenden Patienten sollten daher stationär ins Krankenhaus aufgenommen und engmaschig überwacht werden, so dass eine angemessene Behandlung erfolgen kann.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressivum, ATC-Code: N06AG02

Moclobemid ist ein Antidepressivum, welches das zerebrale monoaminerge Neurotransmittersystem über eine reversible Hemmung der Monoaminoxidase – und zwar hauptsächlich von Typ A (MAO-A) – beeinflusst. Dadurch wird der Abbau von Norepinephrin, Dopamin und Serotonin vermindert, was zu erhöhten extrazellulären Konzentrationen dieser Neurotransmitter führt.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach oraler Gabe wird Moclobemid vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt in die Vena portae resorbiert. Ein First-pass-Effekt in der Leber verringert die systemische Bioverfügbarkeit. Diese Verminderung ist nach Einzeldosen ausgeprägter (systemische Bioverfügbarkeit 60 %) als nach Mehrfachverabreichung (systemische Bioverfügbarkeit 80 %). Aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften wird Moclobemid im Organismus mit einem Verteilungsvolumen ( $V_{ss}$ ) von ca. 1,2 l/kg verteilt. Die Bindung an Plasmaproteine, hauptsächlich an Albumin, ist verhältnismäßig gering (50 %). Die Spitzenkonzentrationen im Plasma werden innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme erreicht. Nach mehrfachen Gaben nimmt die Plasmakonzentration von Moclobemid während der ersten Behandlungswoche zu und stabilisiert sich anschließend. Bei Erhöhung der Tagesdosis steigt die Steady-state-Konzentration überproportional an.

Moclobemid wird fast vollständig metabolisiert, bevor es eliminiert wird: Weniger als 1 % einer Dosis wird unverändert über die Nieren ausgeschieden. Der Metabolismus erfolgt hauptsächlich über oxidative Reaktionen am Morpholinteil des Moleküls. Die gebildeten Metaboliten werden über die Nieren eliminiert. Pharmakologisch wirksame Abbauprodukte, die *in vitro* oder beim Tier festgestellt wurden, sind beim Menschen nur in sehr geringen Konzentrationen vorhanden.

Die Plasma-Clearance beträgt ca. 20–50 l/h und die Eliminationshalbwertszeit 1–4 h. Sie erhöht sich bei höherer Dosierung infolge der Sättigung der Metabolisierungswege.

Es hat sich gezeigt, dass etwa 2 % der Kaukasier und 15 % der Asiaten langsame Metabolisierer bezüglich des oxidativen Leberstoffwechsels durch das Cytochrom P450-2C19-Isoenzym sind. Die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve („area under the curve“, AUC) sind bei gleicher Moclobemid-Dosis bei langsamen Metabolisierern ca. 1,5-mal höher als bei Personen mit schnellerem Stoffwechsel.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Präklinische Daten auf der Grundlage der üblichen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität, dem karzinogenen Potential und Reproduktionstoxizität weisen darauf hin, dass im

Zusammenhang mit Moclobemid keine besonderen Risiken für den Menschen bestehen. Bei Ratten wurden Moclobemid und seine Metaboliten im Fruchtwasser gefunden, was darauf hindeutet, dass Moclobemid die Plazentaschranke passiert.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile****Tablettenkern**

Lactose  
Maisstärke  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)  
Povidon K30  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

**Filmüberzug****– Moclobemid-ratiopharm® 150 mg Filmtabletten**

Lactose-Monohydrat  
Hypromellose  
Titandioxid (E 171)  
Triacetin  
Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E 172)

**– Moclobemid-ratiopharm® 300 mg Filmtabletten**

Hypromellose  
Hypromellose  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 400

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt der Behältnisse**

PVC/Alu-Blisterpackung  
Packungen mit 20, 50 und 100 Filmtabletten  
HDPE-Flaschen  
Packung mit 100 Filmtabletten

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNGEN**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

**Moclobemid-ratiopharm® 150 mg Filmtabletten**  
50988.00.00

**Moclobemid-ratiopharm® 300 mg Filmtabletten**  
50988.01.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN**

Datum der Erteilung der Zulassungen:  
13. Juni 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:

20. September 2010

**10. STAND DER INFORMATION**

April 2014

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt



## Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Moclobemid-ratiopharm® Filmtabletten

### Moclobemid-ratiopharm® 150 mg Filmtabletten

Für Moclobemid-ratiopharm® 150 mg Filmtabletten wurde im Jahr 1998 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 40 Probanden im Vergleich zu Aurorix® 150 durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Moclobemid nach Einmalgabe von 1 Tablette Moclobemid-ratiopharm® 150 mg Filmtabletten bzw. Aurorix® 150:

	Moclobemid-ratiopharm® 150 mg Filmtabletten (MW ± SD)	Aurorix® 150 (MW ± SD)
C <sub>max</sub> [ng/ml]	1078,88 ± 362,45	1175,73 ± 432,06
t <sub>max</sub> [h]	1,10 ± 0,42	1,03 ± 0,42
AUC [h × ng/ml]	3538,42 ± 2264,86	3654,07 ± 2370,68

C<sub>max</sub> maximale Plasmakonzentration

t<sub>max</sub> Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 1

#### Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von Moclobemid-ratiopharm® 150 mg Filmtabletten im Vergleich zu Aurorix® 150 beträgt 96,3 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C<sub>max</sub> und t<sub>max</sub> dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

### Moclobemid-ratiopharm® 300 mg Filmtabletten

Für Moclobemid-ratiopharm® 300 mg Filmtabletten wurde im Jahr 1998 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 40 Probanden im Vergleich zu Aurorix® 300 durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Moclobemid nach Einmalgabe von 1 Tablette Moclobemid-ratiopharm® 300 mg Filmtabletten bzw. Aurorix® 300:

	Moclobemid-ratiopharm® 300 mg Filmtabletten (MW ± SD)	Aurorix® 300 (MW ± SD)
C <sub>max</sub> [ng/ml]	3111,38 ± 979,00	3122,85 ± 949,48
t <sub>max</sub> [h]	1,00 ± 0,35	0,96 ± 0,37
AUC [h × ng/ml]	11549,18 ± 5065,83	11284,54 ± 4931,28

C<sub>max</sub> maximale Plasmakonzentration

t<sub>max</sub> Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

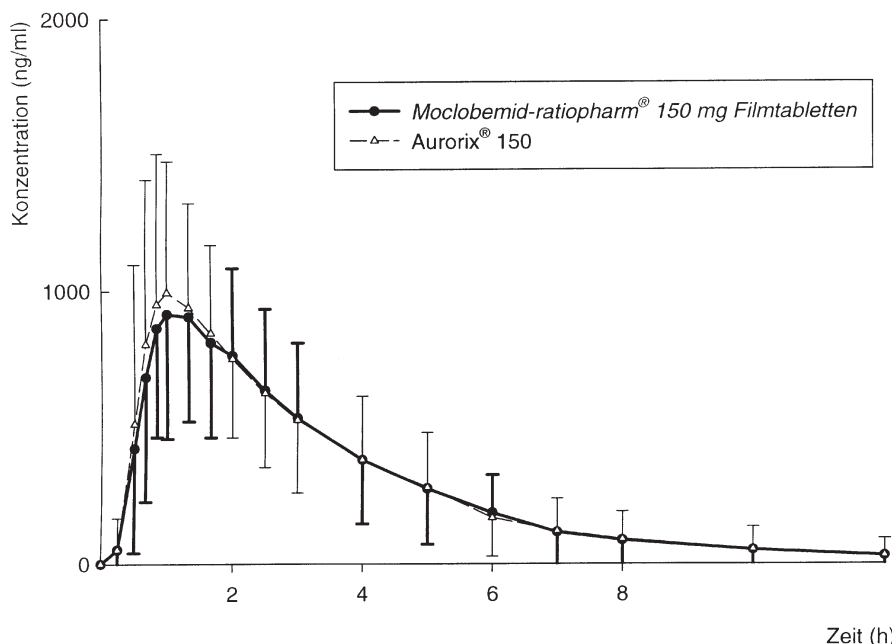


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Moclobemid nach Einmalgabe von 1 Tablette Moclobemid-ratiopharm® 150 mg Filmtabletten bzw. Aurorix® 150.

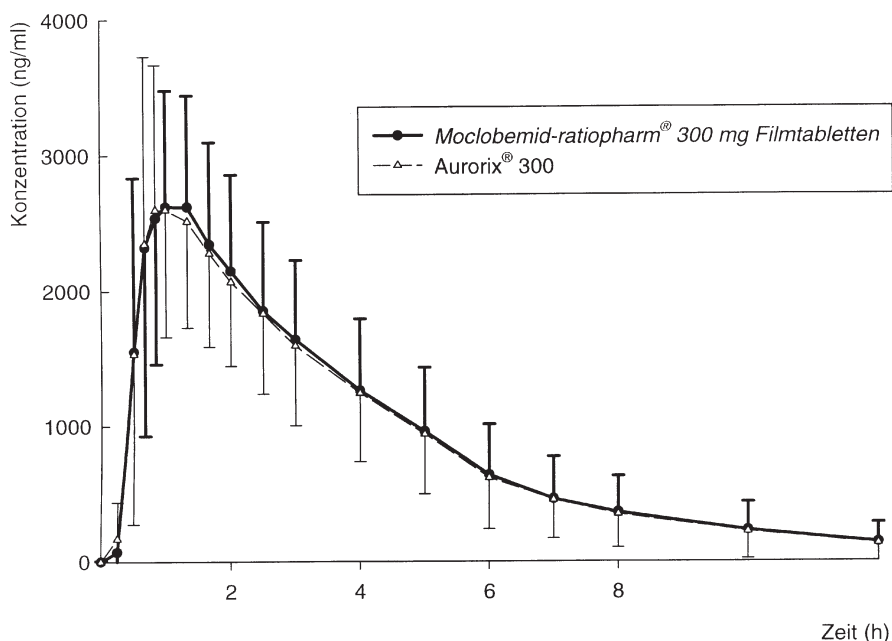


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Moclobemid nach Einmalgabe von 1 Tablette Moclobemid-ratiopharm® 300 mg Filmtabletten bzw. Aurorix® 300.

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 2

#### Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von Moclobemid-ratiopharm® 300 mg Filmtabletten im Vergleich zu Aurorix® 300 beträgt 102,48 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C<sub>max</sub> und t<sub>max</sub> dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.