

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^{Pr}**MOCLOBEMIDE**

Comprimés de Moclobémide

Comprimés à 100 mg, à 150 mg et à 300 mg, administration orale

Norme Apotex standard

Antidépresseur

Code ATC : N06AG02

AA PHARMA INC.
1165 Creditstone Road, unité 1
Vaughan (Ontario)
L4K 4N7
<http://www.aapharma.ca>

Date d'homologation initiale :
14 novembre 2017

Date de révision :
22 juin 2023

Numéro de contrôle : 269925

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE :

Aucune.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

| | |
|--|-----------|
| MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE : | 2 |
| TABLE DES MATIÈRES | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 4 |
| 1 INDICATIONS | 4 |
| 1.1 Enfants | 4 |
| 1.2 Personnes âgées | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 5 |
| 4.1 Considérations posologiques..... | 5 |
| 4.2 Posologie recommandée et modification posologique..... | 5 |
| 5 SURDOSAGE | 6 |
| 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE | 6 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 7 |
| 7.1 Populations particulières..... | 10 |
| 7.1.1 Femmes enceintes..... | 10 |
| 7.1.2 Allaitement | 10 |
| 7.1.3 Enfants..... | 10 |
| 7.1.4 Insuffisance hépatique ou rénale..... | 10 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 11 |
| 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques..... | 11 |
| 8.3 Effets indésirables moins fréquents observés dans les essais cliniques | 12 |
| 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives | 13 |
| 8.5 Observations durant la pharmacovigilance | 13 |
| 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 13 |
| 9.4 Interactions médicament-médicament..... | 13 |
| 9.5 Interactions médicament-aliment..... | 17 |

| | | |
|---|---|-----------|
| 9.6 | Interactions médicament-herbe médicinale..... | 18 |
| 9.7 | Interactions médicament-épreuve de laboratoire..... | 18 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 18 |
| 10.1 | Mode d'action..... | 18 |
| 10.2 | Pharmacodynamie..... | 18 |
| 10.3 | Pharmacocinétique..... | 20 |
| 11 | ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT | 22 |
| 12 | INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 22 |
| PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES | | 23 |
| 13 | INFORMATION PHARMACEUTIQUES | 23 |
| 14 | ESSAIS CLINIQUES..... | 23 |
| 14.2 | Études de biodisponibilité comparatives | 24 |
| 15 | MICROBIOLOGIE | 25 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE..... | 25 |
| 17 | MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN | 36 |
| RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT | | 37 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

MOCLOBEMIDE (moclobémide) est indiqué pour le traitement des troubles dépressifs majeurs (TDM) chez l'adulte.

1.1 Enfants

- L'innocuité et l'efficacité de MOCLOBEMIDE (moclobémide) n'ont pas été établies chez les enfants (< 18 ans). Par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée.

1.2 Personnes âgées

- Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières, Dose unique et doses multiples](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

MOCLOBEMIDE (moclobémide) est contre-indiqué :

- Chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#);
- Chez les patients présentant un état de confusion aigu;
- En concomitance avec des antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicaments-médicaments](#));
- En association avec des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) classiques (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#));
- En association avec la sélégiline (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicaments-médicaments](#));
- En association avec la mépéridine. Bien que l'on ait peu d'expérience sur l'utilisation concomitante du moclobémide et des narcotiques, des décès sont survenus chez des patients ayant reçu un IMAO classique et la mépéridine (péthidine) de façon concomitante;
- En concomitance avec la thioridazine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#));
- En concomitance avec le dextrométhorphan (contenu dans beaucoup de médicaments

- de marque contre la toux);
- En association avec la trimipramine et la maprotiline;
 - En association avec le bupropion;
 - En association avec des triptans;
 - En association avec le tramadol.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- MOCLOBEMIDE (moclobémide) doit toujours être pris après les repas (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicaments-médicaments](#)).
- Patients atteints d'une maladie hépatique.
- **La cimétidine** double l'ASC (aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps) de MOCLOBEMIDE et on peut anticiper qu'elle doublera approximativement les concentrations de moclobémide à l'état d'équilibre (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#)). En cas d'administration concomitante du moclobémide et de cimétidine, il peut être nécessaire de réduire de moitié la posologie du moclobémide.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Posologie habituelle chez les adultes :

On instaurera le traitement par MOCLOBEMIDE à raison d'une posologie de 300 mg par jour (en deux prises fractionnées), augmentée de façon progressive jusqu'à un maximum de 600 mg par jour si nécessaire, en surveillant attentivement la réponse clinique et tout signe d'intolérance. Il serait possible de réduire la dose quotidienne, selon la réponse individuelle du patient. Comme pour les autres antidépresseurs, on doit se rappeler qu'il peut y avoir un délai dans la réponse au traitement. Rien n'indique qu'une augmentation rapide de la posologie réduit cette période de latence; elle pourrait, en fait, augmenter l'incidence des effets secondaires. De plus, comme la biodisponibilité du moclobémide augmente au cours de la première semaine d'administration (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique](#)), la dose quotidienne initiale de 300 mg ne doit être augmentée qu'après la première semaine de traitement.

Insuffisance hépatique

Quand le métabolisme hépatique est très perturbé par une maladie hépatique ou inhibé par un médicament qui modifie l'activité oxydative mixte microsomique (p. ex. la cimétidine), la posologie quotidienne de MOCLOBEMIDE doit être réduite à un tiers ou à la moitié de la posologie habituelle.

Insuffisance rénale

Les données pharmacocinétiques recueillies après l'administration de doses uniques de MOCLOBEMIDE portent à croire qu'aucun ajustement posologique ne serait nécessaire chez les

patients atteints d'insuffisance rénale. Toutefois, tant que des études n'ont pas été réalisées avec des doses multiples de MOCLOBEMIDE auprès de patients atteints d'insuffisance rénale, MOCLOBEMIDE devrait être utilisé avec précaution chez ces patients. Chez des volontaires en bonne santé, la biodisponibilité absolue double presque après l'administration de doses multiples par comparaison avec la situation après une dose unique.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients âgés.

5 SURDOSAGE

Symptômes

Les signes et symptômes du surdosage avec le moclobémide incluent nausées, vomissements, somnolence, désorientation, trouble de l'élocution, amnésie, atténuation des réflexes, agitation, hypertension et convulsions. Un patient est resté en état de stupeur pendant 36 heures après un surdosage avec 1 550 mg de moclobémide. Tous les résultats anormaux des examens de laboratoire et les signes vitaux se sont normalisés d'un à cinq jours après le surdosage. Aucun effet toxique sur les organes n'a été signalé.

Traitement

Le traitement du surdosage doit consister à administrer des mesures de soutien générales. Le lavage gastrique ou la provocation des vomissements, l'administration de charbon activé et le contrôle de l'apport hydrique peuvent être utiles.

Comme pour les autres antidépresseurs, un surdosage dû au moclobémide associé à d'autres médicaments (p. ex. produits agissant sur le SNC) peut menacer le pronostic vital. On a signalé des cas de syndrome sérotoninergique et des décès après un surdosage comportant du moclobémide et d'autres antidépresseurs. Il faut donc surveiller de près ces cas de surdosage pour que les soins et les traitements appropriés puissent être donnés.

Pour traiter un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration / composition | Ingrédients non médicinaux |
|------------------------------|--|---|
| Orale | Comprimés 100 mg, 150 mg et 300 mg | Comprimé à 100 mg et 150 mg : cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose sodique, dextrans, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de |

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration / composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|---|---|
| | | <p>titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, méthylcellulose, oxyde de fer jaune, polydextrose, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium Comprimé à 100 mg contient oxyde de fer rouge.</p> <p>Comprimé à 300 mg : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dextrans, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, méthylcellulose, oxyde de fer jaune, polydextrose, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium</p> |

Caractéristiques physiques

MOCLOBEMIDE à 100 mg : Chaque comprimé pelliculé orange, ovale et biconvexe, présentant une rainure d'un côté et portant l'inscription « 100 » de l'autre, contient 100 mg de moclobémide. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

MOCLOBEMIDE à 150 mg : Chaque comprimé pelliculé jaune pâle, ovale et biconvexe, présentant une rainure d'un côté et portant l'inscription « 150 » de l'autre, contient 150 mg de moclobémide. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

MOCLOBEMIDE à 300 mg : Chaque comprimé pelliculé blanc, ovale et biconvexe, présentant une rainure d'un côté et portant l'inscription « 300 » de l'autre, contient 300 mg de moclobémide. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Association possible avec la survenue de changements comportementaux et émotionnels, dont l'automutilation

On ignore si un risque accru d'idées et comportements suicidaires est associé à l'utilisation

d'anciens antidépresseurs (par exemple, le moclobémide) chez les patients enfants et/ou adultes. Toutefois, selon des analyses récentes de bases de données issues d'essais cliniques contrôlés par placebo portant sur l'innocuité des ISRS et d'autres nouveaux antidépresseurs, l'utilisation de ces médicaments pourrait être associée à des changements comportementaux et émotionnels, dont un risque accru d'idées et de comportements suicidaires comparativement au placebo. C'est pourquoi un suivi clinique rigoureux, qui vise à déceler toute pensée suicidaire ou tout autre indicateur de comportement possiblement suicidaire, est recommandé chez les patients de tous âges prenant un antidépresseur. Ce suivi doit comprendre notamment la surveillance des changements comportementaux et émotionnels.

Risque d'aggravation clinique et de suicide chez les adultes atteints de troubles mentaux

Les patients atteints de dépression, qu'ils prennent ou non des antidépresseurs, peuvent présenter une aggravation de leurs symptômes dépressifs ou encore voir apparaître des idées ou des comportements suicidaires. Ce risque persiste jusqu'à ce que la rémission soit bien entamée. Comme leur état ne s'améliorera peut-être pas au cours des premières semaines du traitement ou même au-delà, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler toute aggravation clinique (y compris l'apparition de nouveaux symptômes) et toute tendance suicidaire, en particulier au début d'un traitement ou lorsque la dose est modifiée (augmentée ou diminuée). D'après l'expérience clinique générale liée à tous les traitements antidépresseurs, le risque de suicide peut augmenter au cours des premiers stades du rétablissement. Les patients ayant des antécédents de comportement ou de pensées suicidaires, ou ceux qui présentent un degré significatif d'idées suicidaires avant d'entreprendre le traitement courent un risque accru d'avoir des idées suicidaires ou de faire des tentatives de suicide et ils doivent donc être sous étroite surveillance pendant le traitement.

Les patients/proches doivent être informés de la nécessité d'être attentifs à toute détérioration de l'état du patient (notamment l'apparition de nouveaux symptômes) ou à la survenue d'idées suicidaires ou de comportement ou pensées de se faire du mal et consulter immédiatement un médecin si ces symptômes surviennent. Il est nécessaire de reconnaître des symptômes neuropsychiatriques qui pourraient être liés à une maladie sous-jacente ou au traitement médicamenteux.

Il faudrait envisager de changer de schéma thérapeutique, y compris d'arrêter la prise du médicament chez les patients dont l'état clinique se détériore (p. ex. avec l'apparition de nouveaux symptômes) ou chez ceux présentant de nouvelles idées suicidaires ou des comportements suicidaires, en particulier si ces symptômes sont sévères, soudains ou s'ils ne font pas partie de la liste des symptômes d'appel du patient.

Généralités

Chez les patients atteints de thyrotoxicose ou de phéochromocytome, les IMAO classiques peuvent précipiter une réaction hypertensive. Comme on ne dispose pas de données sur l'utilisation du moclobémide chez ces patients, on recommande de faire preuve de prudence

quand on leur prescrit MOCLOBEMIDE.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

MOCLOBEMIDE agit sur le système nerveux central et peut entraîner une somnolence, des étourdissements ou d'autres symptômes connexes. MOCLOBEMIDE peut également causer des troubles visuels ou une vision trouble. Ces événements indésirables peuvent être dangereux chez les patients qui conduisent un véhicule ou qui utilisent des machines.

Par conséquent, les patients doivent être avisés de ne pas conduire, de ne pas utiliser de machines complexes et de ne pas participer à d'autres activités dangereuses jusqu'à ce qu'ils aient acquis une expérience suffisante avec MOCLOBEMIDE pour déterminer si cela nuit ou non à leur acuité mentale ou motrice (voir [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS](#)).

Ophthalmologie

Glaucome à angle fermé

Comme c'est le cas avec d'autres antidépresseurs, le moclobémide peut causer une mydriase, qui risque de provoquer un épisode de fermeture de l'angle chez les patients présentant un angle oculaire anatomiquement étroit. Le professionnel de la santé doit aviser le patient du besoin d'obtenir immédiatement de l'aide médicale en cas de douleurs oculaires, de changements visuels, d'enflure ou de rougeurs intraoculaires ou périoculaires.

Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique

La toxicité sérotoninergique, aussi appelée syndrome sérotoninergique, est une affection potentiellement mortelle qui a été signalée avec l'utilisation de médicaments sérotoninergiques. Elle se caractérise par une excitation neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex. anxiété, agitation, hypomanie). Selon les critères de Hunter, le diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsque, après l'administration d'au moins un médicament sérotoninergique, on observe l'un des signes suivants :

- Conus spontané
- Clonus inductible ou clonus oculaire avec agitation ou diaphorèse
- Tremblements et hyperréflexie
- Hypertonie, température corporelle > 38 °C, clonus oculaire ou clonus provoqué

Si le traitement concomitant par MOCLOBEMIDE et d'autres agents sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer le patient de près, particulièrement au moment d'amorcer le traitement et d'augmenter la dose (voir [2 CONTRAINDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Si une toxicité sérotoninergique est soupçonnée, l'arrêt

des médicaments sérotoninergiques, y compris MOCLOBEMIDE, doit être envisagé.

Thioridazine

Une étude visant à évaluer le potentiel inhibiteur de MOCLOBEMIDE sur l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 (P4502D6) a montré que MOCLOBEMIDE peut avoir un effet sur les paramètres pharmacocinétiques de médicaments (comme la thioridazine) métabolisés principalement par cette isoenzyme. L'administration de thioridazine entraîne une prolongation de l'intervalle QTc proportionnelle à la dose, qui peut causer des arythmies ventriculaires graves, telles que des arythmies de type torsade de pointes et des morts subites. Il est possible que l'inhibition du métabolisme de la thioridazine par MOCLOBEMIDE fasse augmenter ce risque (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité du médicament durant la grossesse n'a pas été établie. MOCLOBEMIDE n'est donc pas recommandé chez les femmes qui pourraient être enceintes, à moins que, de l'avis du médecin, les avantages anticipés pour la patiente l'emportent nettement sur les risques possibles pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

Les données cliniques portent à croire que des petites quantités de moclobémide passent dans le lait maternel. MOCLOBEMIDE n'est donc pas recommandé pour les femmes qui allaitent, à moins que les avantages anticipés pour la mère ne l'emportent sur les risques possibles pour le nourrisson.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de MOCLOBEMIDE n'ont pas été établies chez les enfants.

7.1.4 Insuffisance hépatique ou rénale

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la posologie quotidienne de MOCLOBEMIDE doit être réduite à un tiers ou à la moitié de la posologie habituelle (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Insuffisance rénale

Les données pharmacocinétiques recueillies après l'administration de doses uniques de MOCLOBEMIDE semblent indiquer que des ajustements posologiques ne sont pas toujours requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique](#)). Toutefois, comme aucune étude n'a été réalisée avec des doses multiples de MOCLOBEMIDE auprès de patients atteints d'insuffisance rénale, MOCLOBEMIDE doit être utilisé avec précaution chez ces patients. Chez des volontaires en bonne santé, la biodisponibilité absolue de MOCLOBEMIDE double presque après des doses multiples par comparaison avec la situation après une dose unique.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter ceux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables tirés d'essais cliniques peuvent s'avérer utiles pour la détermination et l'approximation des taux d'effets indésirables du médicament en situation réelle.

Le tableau suivant présente les effets indésirables signalés pendant les essais cliniques portant sur 1 922 patients ayant reçu entre 50 et 600 mg/jour de moclobémide pour le traitement des troubles dépressifs. L'expérience auprès de 60 patients ayant reçu entre 601 et 750 mg/jour de moclobémide permet de penser que la fréquence des effets indésirables pourrait augmenter aux doses plus élevées.

| | Placebo (n = 271) (%) | Moclobémide (n = 1 922) (%) |
|---|--------------------------------------|--|
| Système nerveux central | | |
| Céphalée, pression intracrânienne | 11,1 | 8,0 |
| Insomnie, troubles du sommeil | 4,8 | 7,3 |
| Étourdissements | 8,1 | 5,1 |
| Tremblements | 3,0 | 5,0 |
| Augmentation de l'agitation | 2,6 | 4,5 |
| Instabilité psychomotrice, nervosité | 2,6 | 4,1 |
| Endormissement, somnolence | 5,5 | 3,7 |
| Fatigue, sédation | 4,1 | 3,0 |
| Augmentation de l'anxiété, état anxieux aigu | 2,2 | 2,8 |
| Faiblesse ou lipothymie | 1,8 | 1,2 |

| | Placebo (n = 271) (%) | Moclobémide (n = 1 922) (%) |
|---|--------------------------------------|--|
| Appareil gastro-intestinal | | |
| Nausées | 4,8 | 5,2 |
| Constipation | 3,3 | 3,9 |
| Douleurs gastro-intestinales, gêne épigastrique | 2,6 | 2,3 |
| Malaise | 1,1 | 1,9 |
| Diarrhée | 1,1 | 1,8 |
| Sensation de plénitude abdominale, douleurs abdominales | 1,5 | 1,6 |
| Vomissements | 0,4 | 1,6 |
| Appareil cardiovasculaire | | |
| Tachycardie, palpitations | 3,3 | 3,8 |
| Hypotension | 0,4 | 3,0 |
| orthostatique réactionnelle | 3,3 | 2,3 |
| Effets anticholinergiques | | |
| Sécheresse de la bouche | 10,7 | 9,2 |
| Effets divers | | |
| Transpiration | 2,2 | 2,4 |
| Vision trouble | 1,1 | 1,8 |
| Augmentation/diminution de l'appétit | 1,8 | 1,3 |

8.3 Effets indésirables moins fréquents observés dans les essais cliniques

Autres effets indésirables cliniques signalés à une fréquence < 1 % dans le cadre des études cliniques ou de la pharmacovigilance :

- **Psychiatrie** : Difficultés à s'endormir, cauchemars/rêves, hallucinations, troubles de la mémoire, confusion, désorientation, délires, aggravation de la dépression, excitation/irritabilité, symptômes hypomaniaques, comportement agressif, apathie, tension.

Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été signalés pendant un traitement par un antidépresseur ou peu après l'arrêt d'un tel traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

- **Appareil cardiovasculaire** : Hypertension, bradycardie, extrasystoles, angine de poitrine/douleurs thoraciques, symptômes de phlébite, bouffées vasomotrices.
- **Système nerveux central et périphérique** : Migraine, effets extrapyramidaux,

acouphène, paresthésie, dysarthrie.

- **Effets dermatologiques/cutanéo-muqueux** : Exanthème/éruption cutanée, réactions cutanées allergiques, démangeaisons, gingivite, stomatite, sécheresse de la peau, conjonctivite, prurit, urticaire.
- **Système digestif** : Brûlures d'estomac, gastrite, météorisme, indigestion.
- **Appareil génito-urinaire** : Troubles de la miction (dysurie, polyurie, ténesme), métrorragie, durée prolongée des menstruations.
- **Divers** : Malaise général, douleurs musculo-squelettiques, altérations du goût, bouffées de chaleur/sensation de froid, photopsie, dyspnée, troubles visuels.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Résultats des essais cliniques

Des analyses de laboratoire ont été réalisées chez 1 401 patients dans le cadre d'essais cliniques sur le moclobémide. On a observé des baisses du nombre de leucocytes, ainsi que des taux d'AST (SGOT) et d'ALT (SGPT); ces baisses ont été attribuées à des valeurs initialement élevées qui revenaient à la normale, et n'ont pas été considérées comme pertinentes sur le plan clinique. Aucune autre anomalie des résultats de laboratoire n'a été observée durant les essais cliniques.

8.5 Observations durant la pharmacovigilance

La pharmacovigilance semble montrer une faible fréquence des hausses des enzymes hépatiques, sans conséquence clinique.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Sélégiline

Des études ont démontré que l'utilisation concomitante du moclobémide et de la sélégiline avait un effet supra-additif sur la sensibilité à la tyramine. L'augmentation du facteur de sensibilité à la tyramine variait en fonction de chaque patient. On s'attendait à ce que la tyramine orale ait un effet potentialisateur encore plus important sur ce facteur. On a donc conclu que les aliments contenant de la tyramine devaient être évités. Au quotidien, il est presque impossible d'éviter complètement les aliments contenant de la tyramine. D'après la variabilité de l'augmentation de la sensibilité en fonction des patients, il n'est pas possible non plus de recommander une quantité précise qui serait bien tolérée. Par conséquent, l'association du moclobémide et de la sélégiline est contre-indiquée.

Linézolide

Le linézolide est un inhibiteur réversible non sélectif de la monoamine-oxydase; son utilisation en association avec MOCLOBEMIDE est contre-indiquée.

Cimétidine

La cimétidine double l'ASC (aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps) du moclobémide et on peut anticiper qu'elle doublera approximativement les concentrations de moclobémide à l'état d'équilibre.

En cas d'administration concomitante de MOCLOBEMIDE et de cimétidine, il peut être nécessaire de réduire de moitié la posologie de MOCLOBEMIDE.

Triptans

Les triptans sont de puissants agonistes du récepteur de la sérotonine indiqués dans le traitement des migraines. En général, les triptans sont métabolisés par les monoamines-oxydases (MAO) et diverses enzymes du cytochrome P450. L'utilisation concomitante de MOCLOBEMIDE et d'un triptan peut causer une exposition potentiellement néfaste au triptan ou à son métabolite actif. En raison de ces caractéristiques, l'utilisation concomitante de triptans et de MOCLOBEMIDE est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Trimipramine et maprotiline

L'utilisation de MOCLOBEMIDE en concomitance avec la trimipramine et la maprotiline peut entraîner une augmentation de leur concentration plasmatique. Comme la trimipramine et la maprotiline sont des inhibiteurs non sélectifs du recaptage des monoamines, l'augmentation de leur concentration plasmatique peut faire accroître la concentration des monoamines à un niveau qui risque d'entraîner des événements indésirables graves (p. ex. le syndrome sérotoninergique). C'est pourquoi l'utilisation de la trimipramine ou de la maprotiline en association avec MOCLOBEMIDE est contre-indiquée.

Tyramine

Lors d'études réalisées avec la dose maximale recommandée de moclobémide de 600 mg/jour, la dose moyenne de tyramine requise pour produire une augmentation de 30 mm Hg de la tension artérielle systolique a été de 148 + 50 mg (intervalle : 76-200 mg) quand le moclobémide était administré immédiatement après la prise de tyramine. La dose-seuil moyenne de tyramine diminuait à 84 + 23 mg (intervalle : 54-112 mg) quand le moclobémide était administré une heure avant la tyramine. Ces observations indiquent que la potentialisation de la tyramine peut être réduite en administrant le moclobémide après, plutôt qu'avant, un repas riche en tyramine. L'expérience auprès de patients ayant pris le

moclobémide avant les repas est limitée. La plupart des essais cliniques spécifiaient que le médicament devait être pris immédiatement après les repas. On doit donc aviser les patients de prendre MOCLOBEMIDE immédiatement après les repas.

Le traitement par MOCLOBEMIDE ne requiert pas de restrictions alimentaires particulières. Des études cliniques ont montré que jusqu'à 100 mg de tyramine peuvent être ingérés au cours d'un traitement par le moclobémide à 600 mg/jour lorsque le moclobémide est pris après les repas. Cette quantité de tyramine (100 mg) correspond à 1 000-2 000 g de fromage doux, à 200 g de fromage fort ou à 70 g d'extrait de levure de type Marmite®.

Par mesure de sécurité, on insistera auprès des patients pour qu'ils signalent immédiatement au médecin l'apparition subite d'un ou plusieurs des symptômes suivants : céphalée occipitale, palpitations, raideur de la nuque, tachycardie ou bradycardie, ou tout autre nouveau symptôme atypique ou inhabituel ou survenant pour la première fois.

Autres antidépresseurs

Utilisation concomitante

Les études cliniques sur les interactions entre le moclobémide et un antidépresseur tricyclique (clomipramine) ont indiqué la survenue d'effets indésirables sévères (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Les données portant sur les autres antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques sont limitées. L'utilisation concomitante de MOCLOBEMIDE et d'antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques est donc contre-indiquée.

On ne dispose pas de données cliniques sur l'utilisation concomitante du moclobémide et d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) classiques. On ne devrait donc pas administrer MOCLOBEMIDE en association avec ces agents tant qu'on ne dispose pas de données cliniques à ce sujet.

Utilisation séquentielle

Le traitement par un antidépresseur tricyclique peut être instauré après l'arrêt du moclobémide et une période de sevrage d'au moins deux jours.

Quand on fait passer les patients d'un traitement par des antidépresseurs sérotoninergiques à un IMAO classique, il est habituel de prévoir une période de sevrage d'au moins 4 à 5 demi-vies du premier médicament ou de ses métabolites actifs. Cette recommandation est également valable pour MOCLOBEMIDE.

Fluoxétine

On doit prévoir au moins 5 semaines entre l'arrêt du traitement par la fluoxétine et

l'instauration du traitement par MOCLOBEMIDE.

Médicaments métabolisés par la CYP2C19

On doit faire preuve de prudence lors de l'utilisation concomitante de médicaments métabolisés par la CYP2C19, car le moclobémide inhibe cette enzyme. La concentration plasmatique de ces médicaments (p. ex. inhibiteurs de la pompe à protons [IPP], certains antiépileptiques ou autres substrats de la CYP2C19) peut être plus élevée lorsqu'ils sont utilisés en concomitance avec le moclobémide. Dans le cas des métaboliseurs rapides par la CYP2C19, l'utilisation de l'oméprazole (un IPP) a fait doubler l'ASC du moclobémide. De la même façon, le moclobémide inhibe le métabolisme de l'oméprazole chez les métaboliseurs rapides par la CYP2C19, ce qui fait doubler la concentration d'oméprazole.

Buspirone

On ne dispose pas d'expérience sur l'administration concomitante du moclobémide et de la buspirone. On doit donc surveiller attentivement les patients qui reçoivent ces deux agents de façon concomitante.

Antipsychotiques

L'expérience sur l'emploi concomitant du moclobémide et d'agents antipsychotiques est limitée.

Chez les patients déprimés atteints de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif, les symptômes psychotiques peuvent être exacerbés pendant le traitement par MOCLOBEMIDE. Par conséquent, on doit surveiller attentivement les patients qui reçoivent un tel traitement concomitant.

Thioridazine

Une étude visant à évaluer le potentiel inhibiteur du moclobémide sur l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 (P4502D6) a montré que le moclobémide peut avoir un effet sur les paramètres pharmacocinétiques de médicaments (comme la thioridazine) métabolisés principalement par cette isoenzyme. L'administration de thioridazine entraîne une prolongation de l'intervalle QTc proportionnelle à la dose, qui peut causer des arythmies ventriculaires graves, telles que des arythmies de type torsade de pointes et des morts subites. Il est possible que l'inhibition du métabolisme de la thioridazine par le moclobémide fasse augmenter ce risque (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Alcool

On doit éviter la consommation excessive d'alcool. Les études sur l'interaction avec l'alcool ont été réalisées avec une alcoolémie de 0,05 %. Toutefois, on n'a pas réalisé d'études avec une alcoolémie considérée par la loi comme une intoxication.

Anesthésiques

Bien qu'on ne dispose pas de données sur l'emploi du moclobémide chez les patients sous anesthésie, compte tenu de l'effet réversible du moclobémide et de sa courte demi-vie d'élimination (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)), on doit arrêter l'administration du moclobémide au moins deux jours avant l'administration d'anesthésiques, surtout dans les cas d'anesthésies rachidienne ou locale à base d'épinéphrine.

Chez l'animal, on a montré que le moclobémide potentialise les effets des opiacés. L'association de moclobémide et de mépéridine (péthidine) est déconseillée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). On doit faire preuve d'une extrême prudence quand on administre (le cas échéant) d'autres analgésiques à base d'opiacés. Un ajustement posologique peut être nécessaire pour ces médicaments.

Sympathomimétiques

Après l'administration orale de doses multiples de moclobémide (dose totale : 600 mg par jour), l'augmentation de la tension artérielle systolique due à la phényléphrine administrée par voie intraveineuse a été potentialisée (de 1,6 fois). On doit donc recommander aux patients d'éviter l'emploi concomitant de tout sympathomimétique (comme les composés du type amphétamine et éphédrine dans de nombreux produits contre le rhume ou le rhume des foins, ou pour la perte de poids) en attendant que des études complémentaires soient réalisées.

Dextrométhorphan

MOCLOBEMIDE ne doit pas être administré en concomitance avec le dextrométhorphan, car des cas isolés d'effets indésirables graves sur le système nerveux central ont été signalés à la suite de l'administration concomitante de ces produits (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Agents antihypertenseurs

Les résultats des essais cliniques réalisés avec le moclobémide auprès de sujets hypertendus ont indiqué que les effets sur la tension artérielle variaient d'un patient à l'autre. On recommande donc la surveillance attentive du patient pendant la période de traitement initial.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été systématiquement étudiées. Il est recommandé de prendre MOCLOBEMIDE après les repas (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [4.1 Considérations posologiques](#)).

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été étudiées.

9.7 Interactions médicament-épreuve de laboratoire

Les effets du médicament sur les épreuves de laboratoire n'ont pas été étudiés.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le moclobémide est un inhibiteur réversible de la monoamine-oxydase (IRMAO) de type A à courte durée d'action. C'est un dérivé benzamidique qui inhibe la désamination de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine. Cette activité entraîne une augmentation des concentrations de ces neurotransmetteurs, ce qui peut expliquer l'effet antidépresseur du moclobémide.

Dans la classification actuelle, les monoamines-oxydases (MAO) sont subdivisées en deux types, A et B, selon la spécificité de leur substrat. Le moclobémide inhibe de façon préférentielle la MAO-A. Une dose de 300 mg permet d'inhiber environ 80 % de la MAO-A et de 20 à 30 % de la MAO-B. On estime que l'inhibition de la MAO-A est brève (24 heures au maximum) et réversible.

10.2 Pharmacodynamie

CHEZ L'ANIMAL

In vitro, ex vivo : Des homogénats de tissus hépatiques et cérébraux ont été incubés avec le moclobémide et testés avec la sérotonine (5-HT) et la phényléthylamines (PEA), substrats de la MAO, pour caractériser le moclobémide en tant qu'inhibiteur de la MAO-A ou de la MAO-B, respectivement ([tableau 1](#)).

Tableau 1 – Inhibition de la MAO *in vitro* et *ex vivo* dans des homogénats de tissus hépatiques et cérébraux

| Homogénat | Homme | | Rat | |
|---|-------|---------|------|-----|
| | 5-HT | PEA | 5-HT | PEA |
| Hépatique | 12 | > 1 000 | 4 | 220 |
| Cérébral | 11 | > 1 000 | 8 | 70 |
| (<i>in vitro</i> , Cl ₅₀ , mcmol/L) | | | | |

| Homogénat | Homme | | Rat | |
|---|-------|-----|------------------------|-----------------------|
| | 5-HT | PEA | 5-HT | PEA |
| Cérébral (<i>ex vivo</i> , DE ₅₀ , mcmol/kg, <i>p.o.</i>) | | | 10 | 98 |
| Hépatique Cérébral (<i>ex vivo</i> , DE ₅₀ , mcmol/kg <i>i.p.</i>) | | | 0,5 à 0,9 5,0 à 7,5 | 9 à 12 110 à > 200 |

Dans des modèles *in vitro* de cerveaux de rats, le moclobémide n'a pas eu d'effet sur le recaptage de la sérotonine, de la dopamine et de la norépinéphrine au niveau des synaptosomes.

In vivo : Après l'administration d'une dose orale de 50 mg/kg de moclobémide à des rats, on a observé une légère augmentation des concentrations cérébrales de norépinéphrine, de dopamine et de sérotonine, durant 16 heures. Ces valeurs sont retombées aux valeurs témoins dans les 24 heures suivant l'administration. Les concentrations des métabolites des monoamines ont atteint leur baisse maximale deux et sept heures après l'administration, mais sont remontées aux valeurs témoins dans les 24 heures suivant l'administration ([figure 1](#)).

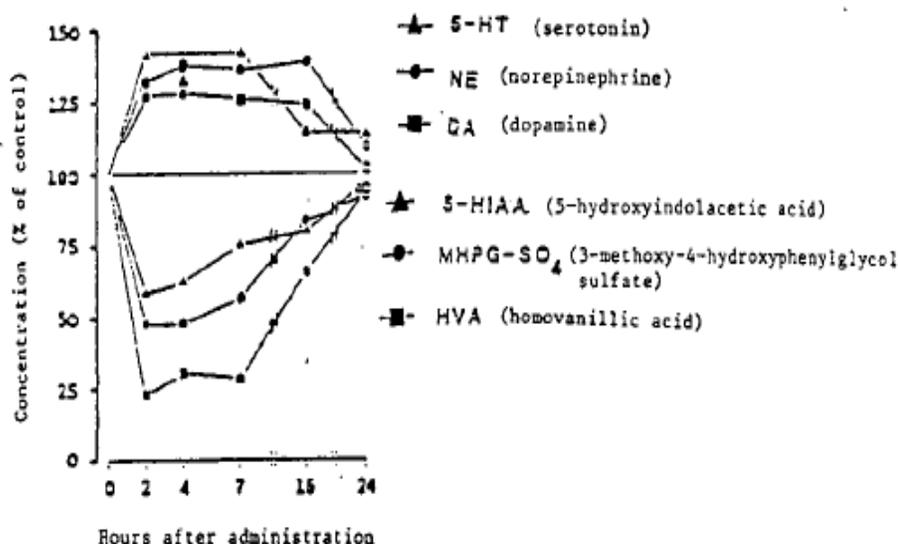


Figure 1 : Modifications de l'activité des monoamines cérébrales et de leurs métabolites en fonction du temps après l'administration orale de 50 mg/kg de moclobémide chez le rat. Les points représentent les pourcentages des valeurs témoins (solution physiologique) et correspondent aux moyennes de cinq valeurs uniques.

Le moclobémide a également été actif dans les modèles animaux considérés comme ayant une valeur prédictive de l'activité antidépressive.

1. Il a inversé la sédation et le ptosis provoqués par des libérateurs de monoamines, chez les souris, avec une durée d'action de moins de 16 heures ($DE_{50} = 30 \text{ mg/kg i.p.}$).
2. Chez le chat, le moclobémide a inhibé le sommeil paradoxal de façon proportionnelle à la dose ($DE_{50} = 18,6 \text{ mg/kg i.p.}$) sans altérer le cycle veille-sommeil ($10\text{-}30 \text{ mg/kg i.p.}$).
3. Lors du test de désespoir comportemental chez la souris, le moclobémide a entraîné une réduction du score d'immobilité ($DE_{120} = 43 \text{ mg/kg}$). De plus, le moclobémide a potentialisé la triade comportementale associée à l'hydroxy-5-tryptophane (tressautement, tremblements et abduction de la tête) chez la souris ($DE_{50} = 1,0 \text{ mg/kg i.p.}$).

Interactions médicamenteuses

Une dose orale unique de 100 mg/kg de moclobémide a potentialisé les effets d'une dose unique de mépéridine, de morphine et de dextropropoxyphène dans des groupes de 10 souris. Après l'administration de doses répétées d'analgésiques, aucune potentialisation significative n'a été observée. Dans des groupes de 6 rats, on n'a observé aucune interaction aiguë entre le moclobémide et l'hydrofluméthiazide, mais l'excrétion de sodium a augmenté après l'administration répétée de 100 mg/kg de moclobémide par voie orale. Le moclobémide (100 mg/kg p.o.) a potentialisé l'effet anti-inflammatoire de l'ibuprofène dans des groupes de 5 rats. Un effet antagoniste possible a été observé avec l'ouabaïne (chez la souris) et la prazosine (chez le rat). Un effet antagoniste a été observé avec le furosémide (chez le rat).

10.3 Pharmacocinétique

Généralités

Après l'administration orale, 98 % de la dose de moclobémide a été absorbée dans le tractus gastro-intestinal. En raison de l'effet de premier passage hépatique, la biodisponibilité absolue a été d'environ 55 % après l'administration de doses uniques, mais il était de 90 % après l'administration de doses multiples. Le volume de distribution apparent est d'environ $1,2 \text{ L/kg}$, ce qui indique une distribution tissulaire importante.

Le moclobémide subit un métabolisme important, principalement par des réactions oxydatives sur la portion morpholine de sa molécule. Alors que 95 % de la dose administrée est excrétée dans l'urine, moins de 1 % de cette quantité est sous forme inchangée. Les métabolites actifs obtenus *in vitro* ou dans des expériences chez l'animal sont présents seulement à de très faibles concentrations dans la circulation générale chez l'humain. Le moclobémide se lie à 50 % aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. La présence d'aliments diminue la vitesse mais non le taux d'absorption du moclobémide.

Dose unique

À la suite de l'administration d'une dose unique orale de 100 mg de moclobémide à des sujets en bonne santé, les concentrations plasmatiques maximales étaient comprises entre 488 ng/mL et 1 450 ng/mL (C_{\max} moyenne : 849 ng/mL) et ont été atteintes après 0,5 à 3,5 heures (t_{\max} moyen : 49 min). La demi-vie d'élimination est de 1,5 heure. Jusqu'aux doses de 200 mg, la pharmacocinétique du moclobémide était linéaire. Aux doses plus élevées, on a observé des paramètres pharmacocinétiques non linéaires. À des doses de 400 mg à 1 200 mg, les concentrations plasmatiques maximales ont augmenté et la clairance a diminué de façon non proportionnelle à la dose. L'augmentation des doses a également prolongé la demi-vie d'élimination.

Doses multiples

Pendant la deuxième semaine d'un schéma posologique basé sur 100 mg 3 fois par jour, chez des sujets en bonne santé, les concentrations minimales de moclobémide à l'état d'équilibre variaient de 114 ng/mL à 517 ng/mL. Une augmentation de la posologie à 150 mg 3 fois par jour, a entraîné une augmentation plus que proportionnelle des concentrations minimales à l'état d'équilibre, à savoir des concentrations comprises entre 346 ng/mL et 1 828 ng/mL.

Populations particulières et états pathologiques

- **Patients âgés, doses multiples :** À la suite de l'administration de 100 mg 3 fois par jour à des sujets âgés (de 65 à 77 ans), la C_{\max} et l'ASC étaient légèrement plus élevées que chez les sujets jeunes (21 à 34 ans), à savoir 1 498 ng/mL par rapport à 950 ng/mL et 5 571 ng•h/mL par rapport à 3 102 ng•h/mL, respectivement. Chez les personnes âgées, la clairance était réduite (19,7 L/h par rapport à 32,3 L/h).
- **Insuffisance hépatique, dose unique :** Chez les patients atteints de cirrhose, l'administration d'une dose unique de 100 mg de moclobémide a environ triplé la concentration plasmatique maximale (C_{\max} : 1 607 ng/mL) et la demi-vie d'élimination ($t^{1/2}$: 4,0 h), alors que la clairance a été réduite à environ un quart de sa valeur chez les sujets en bonne santé (Cl : 337 mL/min).
- **Insuffisance rénale, dose unique :** Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, l'administration d'une dose unique de 100 mg de moclobémide n'a pas modifié de façon appréciable la pharmacocinétique du médicament, sauf pour ce qui était d'une prolongation du délai d'absorption.
- **Patients dont le métabolisme est lent :** Comme le moclobémide est partiellement métabolisé par des isoenzymes polymorphes (CYP2C19 et CYP2D6), les concentrations plasmatiques du médicament peuvent être modifiées quand le métabolisme est lent pour des raisons génétiques ou à cause du médicament. Environ 2 % de la population de race blanche et 15 % de la population asiatique peuvent génétiquement avoir un phénotype de métabolisme lent pour ce qui est du métabolisme hépatique oxydatif. On

a observé que, pour une même dose de moclobémide, l'aire sous la courbe (ASC) était environ 1,5 fois plus élevée chez ces patients par rapport aux sujets dont le métabolisme hépatique oxydatif est important. Cette hausse se situe à l'intérieur de l'intervalle normal de variation (jusqu'à deux fois) généralement observé chez les patients.

Animal

Le profil pharmacocinétique du moclobémide a été déterminé chez le rat et le chien. Après son administration par voie orale, le moclobémide a été rapidement absorbé; les concentrations maximales ont été atteintes en moins de 10 minutes chez le rat et en 0,5 à 1 heure chez le chien. Un effet de premier passage hépatique a réduit la biodisponibilité absolue de l'agent à 10-20 % chez le rat et à 67 % chez le chien. Chez le chien, les concentrations plasmatiques maximales ont augmenté de façon proportionnelle à la dose (5-100 mg/kg) et ont diminué à raison d'une demi-vie terminale d'environ 1 à 2 heures. La distribution et le métabolisme étaient importants chez les deux espèces. Seulement 1 à 3 % de la dose a été retrouvée dans l'urine sous forme inchangée. La principale voie d'élimination métabolique était la voie rénale. Environ 66 à 90 % de la dose administrée s'est retrouvée dans l'urine, principalement au cours des 24 premières heures. Chez le rat, les principaux métabolites urinaires étaient le N-oxyde (13 %), l'acide p-chlorohippurique (11 %) et l'amine secondaire (8 %). Chez le chien, l'acide p-chlorohippurique, l'amine secondaire et le N-oxyde représentaient respectivement 36 %, 22 % et 7 % de la dose. Chez le chien, la fixation du moclobémide aux protéines plasmatiques se situait entre 27 et 44 %.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

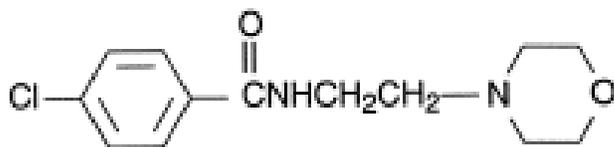
Il n'y a aucune instruction particulière de manipulation pour ce produit.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

| | |
|-----------------------|---|
| Nom propre : | Moclobémide |
| Nom chimique : | p-chloro-N-(2-morpholinoéthyl)benzamide |
| Formule moléculaire : | C ₁₃ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ |
| Masse moléculaire : | 268,74 g/mol |
| Formule développée : | |



Propriétés physicochimiques

| | |
|--------------------------|--|
| Description : | Le moclobémide est une poudre cristalline presque blanche qui dégage une faible odeur. |
| Point de fusion : | Son point de fusion est d'environ 138 °C. |
| Solubilité : | Il est légèrement soluble dans l'eau. |
| Coefficient de partage : | Son coefficient de partage dans une solution octanol/tampon d'un pH de 7,4 à 22 °C est d'environ 40. |
| pKa | Son pKa est d'environ 6,2. |

14 ESSAIS CLINIQUES

Les données des essais cliniques utilisées pour l'approbation de l'indication initiale ne sont pas disponibles.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Deux études de biodisponibilité comparative ont été menées auprès de volontaires en bonne santé. La vitesse et le degré d'absorption du moclobémide ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose unique par voie orale de : 1) comprimés de moclobémide ou de Manerix à 150 mg après un jeûne de 10 heures; et de 2) comprimés de moclobémide ou de Manerix à 300 mg après un repas standard. Voici le résumé des résultats obtenus :

| Étude menée chez des sujets à jeun : Résumé des études de biodisponibilité comparative Moclobémide (dose : 1 x 150 mg) – Données d'observation | | | | |
|---|--|----------------------|---|--------------|
| Paramètre | Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | Rapport des moyennes géométriques (%)** | IC à 90 %** |
| | Moclobémide | Manerix ⁺ | | |
| ASC _t (ng.h/mL) | 2 592 2 920 (46) | 2 671 3 053 (49) | 97,7 | 94,2 – 101,3 |
| ASC _i (ng.h/mL) | 2 760 3 133 (48) | 2 840 3 275 (52) | 97,8 | 94,2 – 101,5 |
| C _{max} (ng/mL) | 773 836 (39) | 748 823 (39) | 103,3 | 93,6 – 114,1 |
| T _{max} (h)* | 2,09 (63) | 1,78 (40) | -- | — |
| t _{1/2} (h)* | 1,84 (31) | 1,83 (30) | -- | — |
| * Moyennes arithmétiques (CV %). | | | | |
| ** Basé sur la moyenne des moindres carrés de la moyenne géométrique. | | | | |
| + Manerix (Hoffmann-La Roche Ltd.) a été acheté dans une pharmacie de détail canadienne. Manerix est actuellement vendu au Canada par Valeant Canada S.E.C. | | | | |

Étude menée chez des sujets nourris : Résumé des études de biodisponibilité comparative
Moclobémide (dose : 1 x 300 mg) – Données d’observation

| Paramètre | Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | Rapport des moyennes géométriques (%)** | IC à 90 %** |
|---------------------------------|--|---------------------|---|--------------|
| | Moclobémide | Manerix+ | | |
| ASC _t (ng\$ h/mL) | 8 144 9 189 (50) | 7 801 8 782 (54) | 104,3 | 97,9 – 111,2 |
| ASC _i (ng\$ h/mL) | 8 708 10 121 (59) | 8 350 9 712 (62) | 104,2 | |
| C _{max} (ng/mL) | 2 065 2 179 (32) | 1 861 1 958 (33) | 111,0 | |
| T _{max} (h)* | 1,92 (53) | 2,25 (44) | -- | |
| t _{1/2} (h)* | 2,34 (45) | 2,35 (45) | -- | |

* Moyennes arithmétiques (CV %).

** Basé sur la moyenne des moindres carrés de la moyenne géométrique.

+ Manerix (Hoffmann-La Roche Ltd.) a été acheté dans une pharmacie de détail canadienne.
Manerix est actuellement vendu au Canada par Valeant Canada S.E.C.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n’est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë

DL₅₀ (moclobémide)

| Espèce | Souche | Voie d’administration | DL ₅₀ (mg/kg) | Période d’observation |
|--------|-----------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| Souris | Souris Fū | orale | 1 141 | 24 h + 10 jours |

| Espèce | Souche | Voie d'administration | DL ₅₀ (mg/kg) | Période d'observation |
|--------|----------------------------|-----------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| | | i.p. | 572 | |
| | Charles River CFI | orale i.p. s.c. | 730-800 450-530 940- > 1 000 | 14 jours |
| Rats | Souris Fù | orale i.p. | 4 138-4 444 678 | 24 h + 10 jours 10 jours |
| | Charles River CD | orale i.p. | 1 300 530 | 14 jours |
| Lapins | de Nouvelle-Zélande Blancs | orale | 800 | 14 jours |

Les signes et symptômes les plus fréquemment observés étaient les suivants : baisse de l'activité motrice, relaxation musculaire, dépression respiratoire, perte du réflexe de redressement, ataxie, sédation, hypnose, salivation, convulsions tonico-cloniques, tremblements et opacité cornéenne.

Toxicité subaiguë

Lors d'une étude sur la toxicité de doses orales croissantes, le moclobémide a été dispersé dans de l'amidon, encapsulé et administré à quatre chiens (deux/sexe) à des doses de 0 (capsules d'amidon), 3, 10, 30, 100, 300 ou 1 000 mg/kg.

Les chiens étaient essentiellement asymptomatiques après les doses de 3, 10, 30 et 100 mg/kg. Après la dose de 300 mg/kg, trois chiens ont présenté des vomissements. On a observé une légère baisse (34 %) de la consommation alimentaire chez les chiennes et une légère augmentation (24 %) du nombre de plaquettes chez tous les chiens. Les quatre animaux ayant reçu 1 000 mg/kg ont présenté des vomissements, une hypersalivation, une baisse de l'activité motrice et des yeux à moitié fermés. Trois chiens ont présenté des tremblements et deux chiens sur les quatre étaient dans un état de stupeur, ataxiques et présentaient des secousses de la tête. Un chien était désorienté et larmoyant. La consommation alimentaire a diminué significativement (92 %) chez les mâles et légèrement (42 %) chez les femelles. Elle est remontée aux niveaux préthérapeutiques un jour après l'administration de l'agent. Le nombre de plaquettes a légèrement augmenté un jour (20 %) et sept jours (22 %) après l'administration de la dernière dose.

Toxicité à long terme

Des études sur la toxicité à long terme ont été menées chez le rat et le chien.

| Espèce | Voie d'administration | Dose maximale (mg/kg) | Durée du traitement |
|--------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
| Rats | i.v. | 50 | 4 semaines |
| | p.o. | 300 | 14 semaines |
| | p.o. | 270 | 26 semaines |
| | p.o. | 250 | 18 mois |
| Chiens | i.v. | 50 | 4 semaines |
| | p.o. | 200 | 12 semaines |
| | p.o. | 100 | 26 semaines |
| | p.o. | 125 | 12 mois |

Rats

Administration intraveineuse pendant 4 semaines

Le moclobémide a été administré par voie intraveineuse (à 25 mg/mL) pendant 4 semaines à des rats (12/sexe/groupe), à raison de doses de 0 (solution salée témoin), 10, 20 ou 50 mg/kg/jour.

La dose de 50 mg/kg/jour a entraîné des convulsions tonico-cloniques immédiatement après l'injection (uniquement chez les mâles), suivies d'une légère sédation durant environ 30 minutes (chez les mâles et les femelles) et de la mort d'un mâle. Une baisse modérée du gain pondéral, proportionnelle à la dose (15 % avec la dose la plus élevée), a été observée chez les mâles.

Administration orale pendant 14 semaines

Le moclobémide a été administré sous forme de mélange alimentaire pendant 14 semaines à des rats (6/sexe/groupe), à raison de doses de 0 (animaux témoins), 30, 100 ou 300 mg/kg/jour.

La consommation alimentaire et le gain pondéral ont diminué de façon proportionnelle à la dose. À la dose la plus élevée, des gains pondéraux de 15 à 60 g ont été observés, comparativement à des gains de 101 à 229 g chez les animaux témoins. Des gains de poids modérés à importants ont été observés immédiatement à la fin de la période de traitement 14 semaines.

Les légères augmentations de la glycémie et des taux d'ASAT, de GPT et de phosphatase alcaline, observées dans tous les groupes traités comparativement au groupe témoin, ont été considérées comme étant indépendantes du médicament. Les doses de 100 et 300 mg/kg/jour de moclobémide ont été associées à une légère baisse passagère des concentrations de protéines totales sériques chez les mâles. Un léger retard d'élimination de la bromosulfaléine a été observé au cours de la semaine 12 chez deux rates ayant reçu une dose de 100 mg/kg/jour.

Administration orale pendant 26 semaines

Le moclobémide a été administré sous forme de mélange alimentaire pendant 26 semaines à des rats (20/sexe/groupe) à des doses de 0 (animaux témoins), 30, 90 ou 270 mg/kg/jour.

Une légère horripilation a été observée de temps en temps chez les animaux ayant reçu la dose la plus élevée, à partir du jour 30 de l'étude. Le gain pondéral a diminué de façon proportionnelle à la dose. À la dose la plus élevée, les poids corporels des rats et des rates correspondaient à 61 % et 71 % des poids des animaux témoins, respectivement.

Des augmentations du taux d'hémoglobine et de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) ont été observées chez les animaux des deux sexes après 6 semaines de traitement. Dans la plupart des cas, ces augmentations, supérieures de 2 à 16 % par rapport aux valeurs témoins, étaient statistiquement significatives. Des augmentations similaires (2-11 %) ont été observées chez les animaux des deux sexes ayant reçu la dose élevée après 13 et 24 semaines de traitement. Toutes les rates traitées ont présenté une augmentation des taux d'ASAT après 2 et 6 semaines, laquelle était statistiquement significative par rapport aux valeurs témoins dans la plupart des cas. Une situation similaire a été observée chez les femelles ayant reçu les doses intermédiaire et élevée après 13 semaines. Dans ces cas, les augmentations étaient supérieures de 14 à 41 % par rapport aux valeurs témoins.

Après 24 semaines, les taux d'ASAT sont restés dans l'intervalle normal chez les femelles traitées.

À l'autopsie, l'examen macroscopique a révélé une légère augmentation de la fréquence de rougeurs gastro-intestinales chez les animaux traités, en particulier chez les mâles. Les rates étaient de petite taille chez certains animaux, surtout des femelles ayant reçu la dose la plus élevée. On a noté une baisse statistiquement significative du poids absolu de la majorité des organes chez les animaux traités, laquelle était associée à une baisse du gain pondéral. On a aussi observé des augmentations liées au traitement du poids relatif des organes suivants : les poumons (7-24 %), les reins (4-12 %), la thyroïde (14-43 %; uniquement chez les mâles) et les gonades (0-56 %).

Administration orale pendant 18 mois

Le moclobémide a été administré sous forme de mélange alimentaire pendant 18 mois à des rats (20/sexe/groupe) à des doses de 0 (animaux témoins), 10, 50 ou 250 mg/kg/jour.

Le gain pondéral a ralenti chez les rats et les rates, de façon proportionnelle à la dose. Les analyses biochimiques sanguines ont fait état d'une légère tendance vers une augmentation minimale des taux de phosphatase alcaline et de GPT chez les rats ayant reçu la dose de 250 mg/kg/jour de moclobémide.

Chez les mâles ayant reçu la dose de 250 mg/kg/jour, les poids relatifs du cœur et du foie

(ajustés selon un poids corporel de 100 g) ont diminué de 8,3 % et 12,8 %, respectivement, comparativement aux animaux témoins. Chez les femelles ayant reçu la dose élevée, les poids relatifs ajustés des ovaires et du cerveau ont diminué de 16,8 % et de 32,1 %, respectivement, comparativement aux animaux témoins.

Chiens

Administration intraveineuse pendant 4 semaines

Le moclobémide a été administré par voie intraveineuse (à 25 mg/mL) pendant 4 semaines à des chiens (3/sexe/groupe), à raison de doses de 0 (solution salée témoin), 12,5, 25 ou 50 mg/kg/jour.

Pendant les premiers jours de l'expérience, les animaux ayant reçu 25 mg/kg/jour ont présenté une légère sédation peu de temps après l'administration de l'agent. Une sédation modérée à marquée, ayant duré entre une et deux heures après l'injection, a été observée dans le groupe ayant reçu la dose de 50 mg/kg/jour pendant toute l'étude. Des tremblements de la tête indiquant des effets sur le SNC ont également été observés avec cette dose.

Administration orale pendant 12 semaines

Des capsules de moclobémide ont été administrées pendant 12 semaines à des chiens (4 mâles et 2 femelles/groupe) à des doses de 0 (capsules vides), 20, 60 ou 200 mg/kg/jour.

Les chiens ayant reçu la dose de 60 mg/kg/jour de moclobémide ont présenté une perte de poids de 5 % pendant les premières semaines de l'étude. Certains des chiens de ce groupe ont présenté une baisse de 10 à 15 % du nombre de globules rouges, de la valeur de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine. À l'examen biochimique, seul le taux de cholestérol plasmatique avait changé et consistait en une baisse légère chez certains chiens.

Les chiens ayant reçu la dose de 200 mg/kg/jour ont présenté une perte pondérale immédiate et marquée d'environ 10 % par semaine pendant les deux premières semaines de traitement. Après l'administration du moclobémide pendant six semaines, le poids corporel de cinq animaux sur les six de ce groupe a diminué jusqu'à 60-70 % de leur poids initial. L'administration du moclobémide a été arrêtée et trois chiens ont été sacrifiés en raison de cachexie. Chez les trois autres chiens, on a observé un gain de poids immédiat et rapide après l'arrêt du traitement. En une semaine, le poids corporel de ces animaux avait augmenté de 25 % par rapport à leur poids après six semaines de traitement.

Des baisses d'environ 25 % du nombre de globules rouges, de la valeur de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine ont été observées après six semaines chez les animaux ayant reçu la dose de 200 mg/kg/jour. De légères augmentations des taux d'ASAT et de GPT, une baisse du taux de cholestérol plasmatique, un ralentissement de la fréquence cardiaque, un allongement de

l'intervalle QT, un poids très léger du cœur chez deux chiens et une légère atrophie des fibres myocardiques ont également été observés à cette dose. Après trois semaines sans moclobémide, ces anomalies ont été suivies d'une amélioration marquée.

Administration orale pendant 26 semaines

Des capsules de moclobémide ont été administrées pendant 26 semaines à des chiens (4/sexe/groupe) à des doses de 0 (capsules vides), 10, 30 ou 100 mg/kg/jour.

Les chiens ayant reçu la dose de 100 mg/kg/jour de moclobémide ont commencé à perdre du poids à partir de la 6^e semaine de traitement et leur poids corporel est resté pratiquement constant jusqu'à la fin de l'étude. Le moclobémide n'a cependant eu aucun effet sur la consommation d'aliments et d'eau.

Des baisses modérées, proportionnelles à la dose, du taux d'hémoglobine, du nombre de globules rouges et de la valeur de l'hématocrite ont été observées après six semaines. Ces baisses étaient statistiquement significatives chez les chiens ayant reçu la dose de 100 mg/kg/jour de moclobémide. Cet effet a été moins marqué pendant le reste de l'étude, mais des baisses qui étaient aussi statistiquement significatives ont été observées après 13, 18 et 24 semaines chez les chiennes du groupe ayant reçu la dose élevée. Une baisse du taux de cholestérol plasmatique, proportionnelle à la dose, a été observée chez les chiennes; des baisses de ce paramètre statistiquement significatives ont été observées avec la dose élevée pendant toute l'étude, avec la dose de 30 mg/kg/jour après 13 et 18 semaines, et avec la dose la plus faible après 13 semaines.

Dans le groupe ayant reçu la dose élevée, le poids absolu de l'utérus a diminué chez les femelles, alors que le poids absolu du foie a augmenté chez les mâles. Le poids relatif du foie a augmenté avec les doses de 30 et de 100 mg/kg/jour; le poids relatif de la thyroïde et des surrénales a augmenté dans le groupe ayant reçu la dose élevée, et le poids relatif des poumons a augmenté dans tous les groupes ayant reçu le moclobémide. Une baisse du poids relatif de l'utérus a été observée avec la dose élevée.

L'examen microscopique de sections tissulaires a permis de faire les observations suivantes :

- a) Un anœstrus, caractérisé par l'absence des changements habituels liés au cycle reproductif dans l'utérus, les ovaires et les glandes mammaires de toutes les chiennes ayant reçu la dose de 100 mg/kg/jour de moclobémide.
- b) Une fibrose hépatique minimale, indiquant une légère atteinte hépatique, chez trois chiens et trois chiennes du groupe ayant reçu la dose élevée, et l'une des quatre chiennes ayant reçu la dose de 30 mg/kg/jour.
- c) Une augmentation minimale de la fréquence et de la gravité de la régression thymique chez les chiens mâles ayant reçu la dose élevée.

Administration orale pendant 12 mois

Des capsules de moclobémide ont été administrées pendant 12 mois à des chiens (5/sexe/groupe) à des doses de 0 (capsules vides), 5, 20 ou 100 mg/kg/jour. Étant donné la bonne tolérance au médicament, la dose a été augmentée, passant de 100 à 125 mg/kg/jour, chez les animaux du quatrième groupe après six mois. Un chien de chaque sexe et de chaque groupe de traitement a continué d'être observé pendant six semaines après la fin du traitement (période de rétablissement).

Avec la dose la plus élevée, une baisse modérée de 10 à 20 % du nombre de globules rouges, du taux d'hémoglobine et de la valeur de l'hématocrite a été notée chez les chiennes ayant reçu le moclobémide pendant 9 et 12 mois. Ces valeurs sont restées dans la limite inférieure de l'intervalle physiologique pendant l'étude et se sont normalisées pendant la période de rétablissement. On a noté une augmentation minimale des taux moyens de triglycérides chez les mâles et une baisse minimale de ces taux chez les femelles. Une baisse minimale à modérée (20-40 %) des taux de cholestérol a été observée chez les animaux des deux sexes lors de la plupart des examens. Le taux de phosphatase alcaline avait tendance à être plus élevé chez les mâles. Les taux de triglycérides, de cholestérol et de phosphatase alcaline se sont normalisés pendant la période de rétablissement.

La dose la plus élevée s'est accompagnée d'une augmentation du poids du foie et des surrénales. L'examen histologique du foie a révélé une légère augmentation des dépôts d'hémosidérine par rapport aux autres groupes, en particulier chez les femelles. Une fibrose minimale a été observée chez cinq chiens ainsi que chez un autre animal ayant reçu la dose de 5 mg/kg/jour.

Mutagenicité

Test d'Ames

Le test d'Ames, avec ou sans activation métabolique, a révélé que des concentrations de moclobémide de 0,02-20 mg/plaque n'ont pas eu d'effet mutagène sur les souches de *Salmonella typhimurium* TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98 et TA 100.

Test du micronoyau (avec prélèvement de moelle osseuse de souris)

Le moclobémide n'a pas entraîné de cassure chromosomique ni de non-disjonction mitotique dans la moelle osseuse de souris ayant reçu une dose unique de 800 mg/kg par gavage.

Détermination de mutations au locus de la HGPRT chez des hamsters V79

Des concentrations de 1,0 à 4,0 mg/mL de moclobémide (sans activation métabolique) ou de 2,0 à 3,4 mg/mL (avec activation métabolique) n'ont pas entraîné de mutations directes au locus HGPRT dans des cellules de hamster chinois V79.

Recherche d'anomalies chromosomiques (lymphocytes humains)

Des concentrations de moclobémide de 200 à 600 mg/mL (sans activation métabolique) ou de 600 à 4 000 mg/mL (avec activation métabolique) n'ont pas entraîné d'anomalies chromosomiques dans les lymphocytes périphériques humains.

Test de synthèse non programmée de l'ADN (hépatocytes du rat)

À une concentration de 0,1 à 2,0 mg/mL dans des hépatocytes récemment isolés de rat ou à une concentration de 0,4 à 1,2 mg/mL dans des fibroblastes humains mis en culture, le moclobémide n'a pas modifié l'ADN pour entraîner une synthèse d'ADN non programmée.

Cancérogénicité

Administration orale chez des souris pendant 80 semaines

Au cours d'une étude de 80 semaines sur le pouvoir carcinogène du moclobémide administré par voie orale (sous forme de mélange alimentaire), des souris (50/sexe/groupe) ont reçu des doses de 0 (groupe témoin 1), 0 (groupe témoin 2), 10, 50 ou 250 mg/kg/jour.

Le gain pondéral a été similaire chez les mâles et les femelles ayant reçu la dose de 10 ou 50 mg/kg/jour. À la dose de 250 mg/kg/jour, le poids corporel a diminué de 10 % par rapport au poids des animaux des autres groupes. Dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée, le poids relatif des reins a augmenté d'environ 15 % par rapport aux animaux témoins.

Des lésions néoplasiques ont été observées dans les poumons, le système hémolymphoréticulaire, le foie, les ovaires et l'hypophyse dans les groupes témoins comme dans les groupes traités. La fréquence des lésions apparues plus souvent chez les animaux ayant reçu le médicament que chez les témoins est présentée ci-dessous :

| | Tumeurs broncho-alvéolaires des poumons | | Lymphomes malins du système hémolymphoréticulaire | Adénomes du foie |
|-----------------|---|---------|---|------------------|
| | (Femelles) | (Mâles) | (Mâles) | (Mâles) |
| Groupe témoin 1 | 33 % | 52 % | 4 % | 4 % |
| 10 | 36 % | 46 % | 10 % | 14 % |
| 50 | 40 % | 52 % | 8 % | 14 % |
| 250 | 57 % | 38 % | 4 % | 16 % |
| Groupe témoin 2 | 42 % | 36 % | 2 % | 12 % |

La fréquence accrue de tumeurs pulmonaires, proportionnelle à la dose et observée chez les

femelles n'était pas statistiquement significative. Les lésions néoplasiques observées au cours de cette étude ont été considérées comme reflétant le spectre des néoplasmes spontanés observés habituellement chez les souris de cette souche et de cet âge.

Administration orale à des rats pendant 2 ans

Au cours d'une étude de 2 ans sur le pouvoir carcinogène du moclobémide administré par voie orale (sous forme de mélange alimentaire), des rats (50/sexe/groupe) ont reçu des doses de 0 (groupe témoin 1), 0 (groupe témoin 2), 9, 45 ou 225 mg/kg/jour.

Trente-sept mâles et 60 femelles sont morts prématurément. Chez les mâles comme chez les femelles, le taux de survie était plus élevé avec les doses de 45 et 225 mg/kg/jour qu'avec les doses de 0 ou 9 mg/kg/jour de moclobémide. Cette tendance inversement proportionnelle à la dose était significative chez les mâles et les animaux des deux sexes combinés.

Un total de 136 rats, 71 mâles et 65 femelles, ont présenté des foyers tumoraux ou une hyperplasie. L'effet le plus net du traitement a été une hyperplasie hépatocellulaire. Sur les 23 cas signalés, 1 a été observé dans les groupes témoins, aucun dans le groupe ayant reçu la dose de 9 mg/kg, 7 dans le groupe ayant reçu la dose de 45 mg/kg et 15 dans le groupe ayant reçu la dose de 225 mg/kg. La tendance proportionnelle à la dose était similaire et très significative chez les deux sexes individuellement. Les augmentations ont atteint une signification statistique avec la dose de 225 mg/kg chez les mâles et les femelles individuellement, et avec la dose de 45 mg/kg chez les animaux des deux sexes combinés.

La fréquence des agrégats de cellules spumeuses alvéolaires a augmenté dans les poumons des mâles ayant reçu la dose de 45 ou 225 mg/kg/jour et dans ceux des femelles ayant reçu la dose de 9, 45 ou 225 mg/kg/jour. La fréquence des petits amas de macrophages alvéolaires de couleur brun verdâtre était elle aussi plus élevée chez les mâles ayant reçu la dose de 225 mg/kg/jour. L'examen microscopique n'a pas révélé de différences morphologiques qualitatives quant aux macrophages alvéolaires entre les animaux traités et les animaux témoins. Le nombre et la taille des pneumocytes de type II n'avaient toutefois pas augmenté chez les rats traités par rapport aux rats témoins.

Reproduction et tératologie

Fertilité et performance de reproduction générale

Dans le cadre d'une étude sur la fertilité et la performance de reproduction menée chez le rat, des doses de 15, 40 ou 100 mg/kg/jour de moclobémide ont été administrées par voie orale (par gavage). Trente-six mâles ont reçu ces doses pendant 70 jours avant l'accouplement, ainsi que pendant la période d'accouplement; 36 femelles ont reçu ces doses pendant 14 jours avant l'accouplement et jusqu'au 22^e jour de lactation.

Une nervosité et une salivation ont été notées chez les animaux des deux sexes. Aucune mort

parentale liée au médicament n'a été observée. Le gain pondéral moyen des mâles du groupe ayant reçu la dose de 100 mg/kg/jour était nettement inférieur pendant les trois premières semaines de l'administration. Une légère baisse du poids corporel moyen a été observée au moment du sevrage chez les mères ayant reçu la dose de 40 mg/kg/jour. Le poids corporel des femelles ayant reçu la dose de 100 mg/kg/jour a diminué tout au long de la période d'administration.

L'administration du moclobémide, quel que soit le groupe, n'a pas eu d'effet sur le succès de l'accouplement, la durée de la gestation et son aboutissement. Une légère baisse du nombre moyen de corps jaunes par femelle gravide dans les groupes ayant reçu les deux doses les plus élevées n'a pas été considérée comme étant liée au médicament.

Les taux de résorption embryonnaire et fœtale ont été comparables à ceux observés chez les animaux témoins dans tous les groupes traités. Dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée, le nombre de petits nés vivants était légèrement inférieur. Le poids corporel moyen des petits de la génération F1 était comparable à celui noté chez les animaux témoins de tous les groupes traités, pendant la période de lactation.

Le taux de survie des petits de la génération F1 était légèrement ou modérément réduit dans les groupes ayant reçu la dose de 40 ou 100 mg/kg/jour, respectivement. L'examen des petits morts pendant la période de lactation et des petits des sous-groupes soumis à une autopsie n'a pas révélé d'anomalie considérée comme étant liée au médicament.

Quand les rats de la génération F2 ont été accouplés, les nombres de nidations, de résorptions et de naissances ont été comparables aux nombres observés chez les animaux témoins, dans tous les groupes traités. Aux jours 1 et 4 de la période de lactation, un retard du gain pondéral des petits et une baisse du taux de survie ont été observés dans le groupe ayant reçu la dose de 100 mg/kg.

Les examens évaluant le développement physique et fonctionnel, ainsi que ceux évaluant l'apprentissage et la mémoire, n'ont pas révélé de différences statistiquement significatives.

Embryotoxicité et tératologie chez les rates (administration orale)

Dans le cadre d'une étude de tératologie, 40 rates ayant été accouplées ont reçu des doses orales (administrées par gavage) de moclobémide de 25, 70 ou 200 mg/kg/jour du 7^e au 16^e jour de la gestation inclusivement. Un autre groupe de 40 rates ayant reçu uniquement l'excipient a servi de groupe témoin. Au jour 21 de gestation, les rates de chaque groupe de traitement ont été réparties dans un sous-groupe d'autopsie ou un sous-groupe de rates allaitant leurs petits.

Pendant la période de traitement, le gain pondéral des mères a légèrement ralenti dans les groupes ayant reçu la dose de 25 ou 70 mg/kg/jour et modérément réduit dans le groupe ayant reçu la dose de 200 mg/kg/jour. Au jour 17 de gestation, le gain pondéral des mères des

groupes ayant reçu les doses faible et intermédiaire a atteint environ 72 à 85 % du gain pondéral observé chez les animaux témoins, alors que le gain pondéral des femelles ayant reçu la dose élevée correspondait à environ 44 % du gain pondéral des animaux témoins. Le processus de reproduction n'a été altéré dans aucun des groupes posologiques.

Dans le sous-groupe des rates ayant élevé leurs petits, rien n'a indiqué d'effet postnatal dû au médicament parmi les animaux ayant reçu la dose de 25 ou 70 mg/kg/jour. Dans le groupe ayant reçu 200 mg/kg/jour, le taux de survie des petits pendant la période de lactation était légèrement inférieur, à 85 %.

L'examen du squelette n'a révélé aucune anomalie, exception faite d'une augmentation du nombre de corps vertébraux incisés et de sternèbres mal ossifiées chez les fœtus des rates ayant reçu la dose la plus élevée. Ces observations indiquent un léger retard de l'ossification. L'examen des tissus mous n'a révélé aucune malformation dans les groupes ayant reçu la dose de 25 ou 200 mg/kg. Dans le groupe ayant reçu la dose intermédiaire, deux fœtus présentaient un élargissement du bassin du rein, un fœtus présentait une hypertrophie du ventricule cérébral latéral droit et un autre présentait une exencéphalie et un spina-bifida. En raison de leur faible fréquence, ces malformations ont été considérées comme étant de nature spontanée.

Embryotoxicité et tératologie chez les lapines (administration orale)

Dans le cadre d'une étude de tératologie, 20 lapines ayant été accouplées ont reçu des doses orales (administrées par gavage) de moclobémide de 15, 40 ou 100 mg/kg/jour de moclobémide administré par voie orale (par gavage) du 7^e au 19^e jour de la gestation inclusivement. Un autre groupe de 20 lapines ayant reçu uniquement l'excipient a servi de groupe témoin. Au jour 30 de la gestation, les lapines ont été sacrifiées aux fins de l'évaluation des effets du médicament sur la fécondité et de la détection d'éventuelles anomalies fœtales macroscopiques.

Un retard dose-dépendant du gain pondéral des mères a été observé pendant la période de traitement. Au 20^e jour de la gestation, le gain pondéral des lapines ayant reçu les doses faible, intermédiaire et élevée équivalait à respectivement 85 %, 68 % et 51 % de celui des témoins.

Le processus de reproduction (nombre moyen de corps jaunes et de nidations) n'a été altéré dans aucun groupe de traitement. Dans le groupe ayant reçu la dose de 15 mg/kg/jour, le taux de résorption était nettement plus élevé que dans le groupe témoin (33,6 % par rapport à 12,6 % des nidations). Étant donné que le nombre de résorptions était nettement plus faible dans les groupes ayant reçu les doses plus élevées que dans le groupe ayant reçu la dose de 15 mg/kg, et qu'il était comparable au nombre observé dans le groupe témoin, cette anomalie pourrait être indépendante du médicament. Dans le groupe ayant reçu la dose de 100 mg/kg, trois lapines ont avorté un total de 19 fœtus; 2 d'entre elles avaient présenté une diarrhée sévère avant l'avortement. Une lapine du groupe ayant reçu la dose de 15 mg/kg et une autre du groupe ayant reçu la dose de 40 mg/kg ont également avorté.

L'examen détaillé des fœtus à la recherche d'anomalies squelettiques a révélé qu'un fœtus du groupe ayant reçu la dose de 40 mg/kg ne présentait pas de bulbe rachidien; une hernie ombilicale a été observée chez un fœtus du groupe ayant reçu la dose de 15 mg/kg et un autre du groupe ayant reçu la dose de 40 mg/kg. Dans ce dernier groupe, quatre fœtus d'une portée présentaient un abdomen épais et flatulent; un fœtus présentait une glossocèle. En raison de leur faible fréquence, et comme elles n'ont été observées qu'avec les doses faibles, ces anomalies ont été considérées comme étant de nature spontanée.

Études périnatales et postnatales chez les rates (administration orale)

Dans le cadre d'une étude périnatale et postnatale, 24 rates accouplées/groupe ont reçu des doses orales (administrées par gavage) de moclobémide de 30, 70 ou 150 mg/kg/jour du 16^e jour de la gestation jusqu'à la fin de la lactation (jour 23). Un autre groupe de 24 rates ayant reçu uniquement l'excipient a servi de témoin.

Une alopecie et une diarrhée légère passagère ont été observées chez un animal de chaque groupe, y compris dans le groupe témoin, et ont donc été considérées comme n'étant pas liées au traitement. Le gain pondéral a été légèrement ralenti pendant toute la période de traitement chez les rates ayant reçu la dose de 150 mg/kg. Aucun décès lié au médicament n'a été observé chez les mères. Le moclobémide n'a pas eu d'incidence négative sur les paramètres de la reproduction, exception faite d'une légère augmentation non significative du taux de résorption chez les rates ayant reçu la dose de 150 mg/kg/jour.

Pendant la période de lactation, le gain pondéral moyen des petits de la génération F1 a accusé un léger retard dans tous les groupes. Une légère baisse du taux de survie des petits a été observée avec la dose la plus élevée. Aucune anomalie macroscopique externe ou viscérale liée au traitement n'a été observée parmi les petits, vivants ou morts. Les examens du développement physique et fonctionnel des petits de la génération F1 n'ont révélé aucune anomalie statistiquement significative dans aucun des groupes posologiques.

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN

Monographie de MANERIX^{MD}, comprimés pelliculés à 150 mg et à 300 mg, numéro de contrôle de la présentation : 246047, Bausch Health, Canada Inc. 23 juin 2021.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT
LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE
ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrMOCLOBEMIDE
Comprimés de Moclobémide

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **MOCLOBEMIDE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **MOCLOBEMIDE**.

Pourquoi MOCLOBEMIDE est-il utilisé?

- MOCLOBEMIDE est un médicament délivré sur ordonnance utilisé pour traiter les symptômes de la dépression chez l'adulte.
- MOCLOBEMIDE ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans.

Comment MOCLOBEMIDE agit-il?

MOCLOBEMIDE est un antidépresseur à action rapide, qui appartient à la classe de médicaments appelée « inhibiteurs réversibles de la monoamine-oxydase de type A (IRMAO) ». MOCLOBEMIDE augmente la concentration de certaines substances chimiques dans le cerveau. Cet effet est à l'origine de l'activité antidépressive de MOCLOBEMIDE.

Quels sont les ingrédients de MOCLOBEMIDE?

Ingrédients médicinaux : Moclobémide

Ingrédients non médicinaux :

- **Comprimé à 100 mg et 150 mg :** cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose sodique, dextrans, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, méthylcellulose, oxyde de fer jaune, polydextrose, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium Comprimé à 100 mg contient oxyde de fer rouge.
- **Comprimé à 300 mg :** cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dextrans, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, méthylcellulose, oxyde de fer jaune, polydextrose,

polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium

MOCLOBEMIDE est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés; à 100 mg, 150 mg et 300 mg

Ne prenez pas MOCLOBEMIDE si :

- vous êtes allergique au moclobémide ou à l'un des autres ingrédients de MOCLOBEMIDE.
- vous souffrez d'un trouble mental qui vous rend confus, qui vous fait perdre le contact avec la réalité ou qui vous empêche de réfléchir clairement ou d'utiliser votre jugement.
- vous prenez actuellement un médicament contre la dépression (un antidépresseur tricyclique ou tétracyclique, un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine [ISRS], un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN] ou un inhibiteur de la monoamine-oxydase [IMAO] classique).
- vous prenez actuellement de la sélégiline.
- vous prenez actuellement de la trimipramine et de la maprotiline.
- vous prenez actuellement de la mépéridine ou du tramadol (médicaments contre la douleur).
- vous prenez actuellement de la thioridazine.
- vous prenez actuellement du rizatriptan, du sumatriptan ou d'autres triptans (médicaments contre les migraines).
- vous prenez actuellement du bupropion (WELLBUTRIN ou ZYBAN).
- prenez actuellement du dextrométhorphan, un ingrédient présent dans certains médicaments contre la toux et le rhume.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MOCLOBEMIDE, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez déjà eu une réaction indésirable à MOCLOBEMIDE ou à l'un de ses ingrédients inactifs.
- vous êtes allergique à d'autres médicaments, à des aliments ou à des colorants.
- vous présentez toute autre maladie, y compris des antécédents de maladie du foie ou des reins, de troubles de la glande thyroïde, de troubles du cœur ou de l'hypertension.
- vous êtes enceinte, vous prévoyez le devenir, ou vous allaitez.
- vous consommez régulièrement des drogues ou de l'alcool de manière excessive.

Autres mises en garde à connaître :

Apparition ou aggravation de problèmes émotionnels ou comportementaux

Surtout au cours des premières semaines de traitement ou lorsque les doses sont ajustées, un petit nombre de patients prenant ces médicaments peuvent se sentir pires au lieu de se sentir

mieux. Par exemple, ils peuvent éprouver une sensation inhabituelle d'agitation, d'hostilité ou d'anxiété, ou avoir des pensées impulsives ou troublantes, comme des idées d'automutilation ou d'actes visant à blesser autrui. Si cela devait vous arriver, à vous ou à une personne à votre charge dans le cas où vous êtes un aidant ou un tuteur légal, consultez votre médecin immédiatement. L'observation étroite par un médecin est nécessaire dans cette situation. Ne décidez pas vous-même d'arrêter de prendre votre médicament.

MOCLOBEMIDE peut prendre quelques jours à plusieurs semaines avant d'être véritablement efficace; vous devrez donc faire preuve de patience et attendre que le médicament ait le temps d'agir.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas de véhicule et n'effectuez pas de tâche dangereuse avant de savoir comment vous réagissez à MOCLOBEMIDE.

Effets sur la grossesse et les nouveau-nés

Si vous devenez enceinte alors que vous prenez MOCLOBEMIDE, consultez immédiatement votre médecin. De plus, parlez à votre médecin si vous désirez une grossesse.

Glaucome à angle fermé

MOCLOBEMIDE peut causer une crise aiguë de glaucome. Consultez immédiatement un médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants : douleur oculaire; changements dans votre vision; ou enflure ou rougeur à l'intérieur ou autour de l'œil.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec MOCLOBEMIDE :

- Alcool,
- Anesthésiques
- Buspirone
- Cimétidine
- Clomipramine
- Mépéridine
- Sélégiline
- Thioridazine
- Omeprazole
- Autres antidépresseurs
- Médicaments utilisés pour traiter certaines maladies mentales autres que la dépression

- Médicaments pour la tension artérielle; médicaments contre la toux et le rhume contenant du dextrométhorphan
- Médicaments contre les allergies ou autre médicament contenant des composés apparentés à l'amphétamine ou à l'éphédrine

Il n'y a aucune restriction alimentaire, mais on doit éviter de consommer une quantité excessive de certains aliments, comme plus de 200 g de fromage fort ou plus de 70 g d'extrait de levure Marmite.

Comment prendre MOCLOBEMIDE :

Prenez MOCLOBEMIDE conformément aux directives de votre médecin. Ne dépassez pas la dose de ce médicament, la fréquence d'administration, ni la durée recommandée par votre médecin.

MOCLOBEMIDE doit toujours être pris après un repas.

Avaler les comprimés MOCLOBEMIDE entiers avec de l'eau. Les comprimés MOCLOBEMIDE ne doivent pas être divisés, écrasés, mâchés ou dissous, car une telle manipulation pourrait les détruire ou en modifier les effets.

Il est très important de ne PAS arrêter de prendre MOCLOBEMIDE dès que vous commencez à vous sentir mieux. Discutez avec votre médecin de la durée prévue du traitement, surtout si vous avez présenté plus d'un épisode de dépression.

Dose habituelle :

La posologie initiale recommandée de MOCLOBEMIDE est de 300 mg/jour (un comprimé à 150 mg deux fois par jour). Votre médecin pourrait vous recommander d'augmenter la dose jusqu'à un maximum de 600 mg/jour (un comprimé à 300 mg deux fois par jour).

Surdosage :

Parmi les signes et les symptômes d'une surdose de moclobémide, notons : nausées, vomissements, somnolence, confusion, trouble de l'élocution, amnésie, atténuation des réflexes, agitation, hypertension et convulsions (tremblements incontrôlés).

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop MOCLOBEMIDE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de MOCLOBEMIDE, prenez-la dès que possible, puis revenez à l'horaire habituel des prises. Si vous vous rendez compte que vous avez oublié une dose alors que le moment de prendre votre prochaine dose est proche, laissez tomber la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MOCLOBEMIDE?

Les effets secondaires possibles de MOCLOBEMIDE ne sont pas tous mentionnés ci-dessous. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Comme tous les médicaments, MOCLOBEMIDE peut causer des effets secondaires. Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien dès que possible si vous ne vous sentez pas bien pendant votre traitement par MOCLOBEMIDE.

Les effets secondaires comprennent les suivants :

Fatigue, somnolence, épuisement, sédation, anxiété, faiblesse, bouche sèche, transpiration, baisse ou augmentation de l'appétit.

MOCLOBEMIDE peut causer des résultats anormaux aux analyses de sang. Votre professionnel de la santé déterminera le meilleur moment pour effectuer les analyses de sang et interprétera les résultats.

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|---|--------------------------|--|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé. | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| FRÉQUENT | | | |
| Insomnie, étourdissements, nausées, maux de tête | | X | |
| RARE | | | |
| Réaction allergique : éruption cutanée ou urticaire, difficulté à respirer, enflure du | | | X |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|---|--------------------------|--|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé. | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge | | | |
| FRÉQUENCE INCONNUE | | | |
| Battements de cœur rapides, intenses ou irréguliers | | | X |
| Battements cardiaques lents | | X | |
| Raideur au cou, mal de tête lancinant qui commence à l'arrière de la tête et irradie vers l'avant | | X | |
| Changements dans la vision | | X | |
| Diarrhée ou constipation | | X | |
| Quantité insuffisante de sodium dans votre sang, caractérisée par la somnolence, la confusion ou des crises convulsives | | X | |
| Sentiment de confusion ou de désorientation | | X | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|--|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé. | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| Apparition ou aggravation de problèmes affectifs ou comportementaux : penser à la mort ou au suicide ou en parler; penser à l'automutilation ou à faire du mal à autrui, ou en parler; toute tentative récente d'automutilation | | X | |
| Syndrome sérotoninergique : instabilité mentale telle de l'agitation, des hallucinations, de la confusion ou d'autres changements dans l'état mental; problèmes de coordinations, spasmes musculaires qui ne sont pas contrôlés ou contractions musculaires (réflexes hyperactifs); nervosité, tremblements, frissons, fréquence cardiaque rapide, baisse ou hausse de la tension artérielle, transpiration ou | | | X |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|--|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé. | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| fièvre, nausée, vomissement ou diarrhée, rigidité musculaire (raideur musculaire), tremblements, perte de contrôle musculaire | | | |

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Conservez MOCLOBEMIDE à température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.
- N'utilisez pas les comprimés MOCLOBEMIDE après la date de péremption. Les médicaments périmés doivent être retournés à votre pharmacien.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur MOCLOBEMIDE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<https://www.aapharma.ca/fr/>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-998-9097.

Le présent dépliant a été préparé par AA Pharma Inc., 1165 Creditstone Road, unité no 1, Vaughan (Ontario) L4K 4N7.

Date de révision : 22 juin 2023