

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr MOCLOBEMIDE

Moclobémide en comprimés

100 mg, 150 mg et 300 mg

Norme Apotex

Antidépresseur

**AA PHARMA INC.
1165 Creditstone Road, Unit #1
Vaughan, Ontario
L4K 4N7**

**DATE DE RÉVISION :
20 septembre 2020**

N° de contrôle : 210015

Pr MOCLOBEMIDE
Moclobémide en comprimés
100 mg, 150 mg et 300 mg
Norme Apotex

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le moclobémide est un inhibiteur réversible de la monoamine oxydase de type A (IRMAO) à action rapide. C'est un dérivé benzamide qui inhibe la désamination de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine. L'effet antidépresseur du moclobémide s'expliquerait par l'augmentation de la concentration de ces neurotransmetteurs résultant de cette inhibition.

On distingue actuellement deux types de monoamines oxydases, le type A et le type B, selon la spécificité de leur substrat. Le moclobémide inhibe préférentiellement les MAO-A : avec une dose de 300 mg, l'inhibition des MAO-A est d'environ 80 %, alors que celle des MAO-B est d'environ 20 % à 30 %. L'inhibition estimée des MAO-A est de courte durée (maximum 24 heures) et réversible.

PHARMACOCINETIQUE

Volontaires sains

Généralités. Le moclobémide administré par voie orale est absorbé à 98 % par le tractus gastro-intestinal. En raison de l'effet de premier passage hépatique, la biodisponibilité absolue est d'environ 55 % après une dose unique, mais elle est de 90 % après l'administration de doses multiples. Le volume de distribution apparent est d'environ 1,2 l/kg, ce qui indique une bonne distribution tissulaire.

Le moclobémide est largement métabolisé, principalement par des réactions d'oxydation sur la fraction morpholine de la molécule. Chaque dose administrée est excrétée à 95 % dans l'urine et de cette quantité, moins de 1 % se retrouve sous forme inchangée. Les métabolites actifs recueillis *in vitro* ou lors d'expériences sur l'animal, sont présents en concentration très faible dans la circulation générale chez l'humain. Le pourcentage de liaison du moclobémide aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine, est de 50 %. La présence d'aliments diminue la vitesse mais non le taux d'absorption du moclobémide.

Dose unique. Après l'administration d'une dose orale unique de 100 mg de moclobémide à des sujets sains, le pic de concentration plasmatique, qui s'échelonnait entre 488 et 1 450 ng/ml (C_{max} moyenne : 849 ng/ml), était atteint en 0,5 à 3,5 heures (T_{max} moyen : 49 min). La demi-vie d'élimination est de 1,5 heure. Jusqu'à 200 mg, la pharmacocinétique du moclobémide est

linéaire, mais à des doses plus fortes, on observe une pharmacocinétique non linéaire. À des doses se situant entre 400 mg et 1 200 mg, la concentration plasmatique maximale augmente et la clairance diminue de façon non proportionnelle à la dose. Quand on augmente ces doses, la demi-vie d'élimination se prolonge.

Doses multiples. Au cours de la deuxième semaine d'administration à des sujets sains de doses de 100 mg 3 f.p.j., les concentrations minimales à l'état d'équilibre du moclobémide se situaient entre 114 et 517 ng/ml. L'augmentation de la posologie à 150 mg 3 f.p.j. a produit des concentrations minimales à l'état d'équilibre allant de 346 à 1 828 ng/ml, ce qui représente une augmentation plus forte qu'une augmentation proportionnelle.

Patients

Insuffisance hépatique – Dose unique. Chez des patients atteints de cirrhose, l'administration d'une dose unique de 100 mg de moclobémide a entraîné un pic de concentration plasmatique et une demi-vie d'élimination environ trois fois plus élevés que chez des sujets sains (C_{max} : 1 607 ng/ml; $t_{1/2\beta}$: 4,0 h), alors que la clairance était environ quatre fois plus faible (IC : 337 ml/min).

Insuffisance rénale – Dose unique. L'administration d'une dose unique de 100 mg de moclobémide à des patients atteints d'insuffisance rénale n'a pas influencé de façon significative la pharmacocinétique du médicament, mis à part une augmentation du temps d'absorption.

Patients âgés – Doses uniques et multiples. Après l'administration à des sujets âgés (de 65 à 77 ans) de doses de 100 mg 3 f.p.j., les valeurs de C_{max} et de SSC étaient quelque peu supérieures à celles qu'on a observées chez de jeunes patients (de 21 à 34 ans) : respectivement 1 498 comparativement à 950 ng/ml et 5 571 comparativement à 3 102 ng•h/ml. La clairance chez les sujets âgés était réduite (19,7 comparativement à 32,3 l/h).

Patients présentant une biotransformation déficiente. Comme le moclobémide est en partie métabolisé par des isoenzymes polymorphes (CYP2C19 et CYP2D6), la concentration sanguine du médicament peut être modifiée chez les patients présentant une biotransformation déficiente d'origine génétique ou médicamenteuse. Environ 2 % de la population blanche et 15 % de la population asiatique peuvent présenter ce phénotype génétique de déficience de la biotransformation hépatique par oxydation. On a observé que pour une même dose de moclobémide, la surface sous la courbe (SSC) chez ce type de patients était environ 1,5 fois supérieure à celle qu'on observe chez les sujets présentant une biotransformation normale. Toutefois, cette augmentation demeure dans les limites normales (du simple au double) des variations observées entre les patients.

Biodisponibilité comparée

Deux études de biodisponibilité comparée ont été menées auprès de volontaires sains. On a mesuré et comparé le taux d'absorption et la quantité absorbée de moclobémide après l'administration orale d'une dose unique soit d'un comprimé de 150 mg de Moclobemide ou de Manerix après un jeûne de 10 heures, soit d'un comprimé de 300 mg de Moclobemide ou de Manerix après un repas standardisé. Les résultats sont résumés dans les deux tableaux suivants :

Étude sur des sujets à jeun : tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparée				
Données obtenues sur le moclobémide (dose : 1 x 150 mg)				
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**	IC à 90 %**
	Moclobemide	Manerix ⁺		
SSC _t (ng·h/ml)	2 592 2 920 (46)	2 671 3 053 (49)	97,7	94,2 – 101,3
SSC _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 %)

** D'après l'estimation des moindres carrés des moyennes géométriques.

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

Étude sur des sujets non à jeun : tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparée
Données obtenues sur le moclobémide (dose : 1 x 300 mg)

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**	IC à 90 %**
	Moclobemide	Manerix ⁺		
SSC _t (ng·h/ml)	8 144 9 189 (50)	7 801 8 782 (54)	104,3	97,9 – 111,2
SSC _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	100,5 – 122,5
T _{max} (h)*	1,92 (53)	2,25 (44)	--	--
t _{1/2} (h)*	2,34 (45)	2,35 (45)	--	--

* Moyennes arithmétiques (CV %)

** D'après l'estimation des moindres carrés des moyennes géométriques.

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

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

MOCLOBEMIDE (moclobémide) est indiqué pour le soulagement symptomatique de la dépression.

Pédiatrie (< 18 ans) : l'innocuité et l'efficacité de MOCLOBEMIDE (moclobémide) chez les jeunes et les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. C'est pourquoi son utilisation en pédiatrie n'est pas recommandée.

CONTRE-INDICATIONS

MOCLOBEMIDE (moclobémide) est contre-indiqué dans les circonstances suivantes :

- Chez les patients présentant une hypersensibilité avérée au moclobémide ou à l'un des ingrédients du produit. Comme avec tout autre composé exogène, on doit envisager la possibilité d'une réaction d'hypersensibilité chez les patients prédisposés.
- Chez les patients présentant un état confusionnel aigu.
- En concomitance avec un antidépresseur tricyclique ou tétracyclique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Autres antidépresseurs).
- 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 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Autres antidépresseurs).
- En association avec la sélégiline (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- En association avec la mépéridine. Les expériences d'administration concomitante de moclobémide et de narcotiques sont limitées, mais des décès sont survenus chez des patients qui recevaient en association un inhibiteur de la MAO classique et de la mépéridine (péthidine). En concomitance avec la thioridazine (voir PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- En concomitance avec le dextrométhorphan (contenu dans beaucoup de médicaments de marque contre la toux).
- En association avec le bupropion.
- En association avec des triptans.
- En association avec le tramadol.

MISES EN GARDE

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.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Les inhibiteurs de la MAO classiques peuvent provoquer une réaction d'hypertension chez les patients présentant une thyrotoxicose ou un phéochromocytome. En l'absence de données sur l'utilisation du moclobémide chez ce type de patients, il faut faire preuve de prudence quand on leur prescrit MOCLOBEMIDE.

Amoindrissement des facultés

On doit déconseiller aux patients de conduire une automobile ou d'effectuer des tâches dangereuses tant qu'ils n'ont pas pu évaluer l'effet que MOCLOBEMIDE a sur eux.

Grossesse

L'innocuité de MOCLOBEMIDE durant la grossesse n'a pas été établie. MOCLOBEMIDE n'est donc pas recommandé aux femmes susceptibles d'être enceintes, à moins que le médecin juge que les avantages escomptés pour la mère sont nettement supérieurs aux risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement

Les données cliniques suggèrent que de petites quantités de moclobémide sont excrétées dans le

lait maternel. MOCLOBEMIDE n'est donc pas recommandé aux femmes qui allaitent, à moins que les avantages escomptés soient supérieurs aux risques potentiels pour le nourrisson.

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. Les fournisseurs de soins de santé doivent aviser les patients de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent de la douleur oculaire, des changements dans leur vision ou une enflure ou une rougeur à l'intérieur ou autour de l'œil.

Dysfonctionnement hépatique

Chez les patients présentant un grave dysfonctionnement hépatique, la dose quotidienne de MOCLOBEMIDE doit être substantiellement réduite à la moitié ou au tiers de la dose standard (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – PHARMACOCINETIQUE).

Dysfonctionnement rénal

Les données pharmacocinétiques après dose unique suggèrent qu'aucun ajustement posologique ne soit nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique). Cependant, aucune étude portant sur l'administration de doses multiples de moclobémide à des insuffisants rénaux n'a encore été menée. MOCLOBEMIDE doit donc être utilisé avec prudence chez ce type de patients. Chez des volontaires sains, la biodisponibilité absolue est environ deux fois plus élevée après l'administration de doses multiples qu'elle ne l'est après une dose unique.

Thioridazine

Une étude visant à évaluer le potentiel inhibiteur du moclobémide sur l'enzyme P4502D6 (P4502D6) a montré que le moclobémide pouvait affecter la pharmacocinétique des médicaments qui, comme la thioridazine, sont principalement métabolisés par la P4502D6. L'administration de thioridazine produit un allongement proportionnel à la dose de l'intervalle QTc, ce qui peut entraîner de graves arythmies ventriculaires, notamment des arythmies de type torsades de pointe, et la mort subite. On croit que l'action inhibitrice du moclobémide sur la biotransformation de la thioridazine pourrait accroître ce risque (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

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 multiplie par deux la SSC (surface sous la courbe concentration plasmatique/temps) de MOCLOBEMIDE et on s'attend à ce qu'elle double également la concentration de moclobémide à l'état d'équilibre.

Il pourrait être nécessaire de réduire de moitié la posologie de MOCLOBEMIDE chez les patients qui prennent simultanément de la cimétidine.

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 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

Au cours d'études réalisées avec la dose maximale recommandée de 600 mg/jour de moclobémide, la dose moyenne de tyramine requise pour produire une augmentation de la pression artérielle systolique de 30 mm Hg était de 148 + 50 mg (de 76 à 200 mg) lorsque le moclobémide était administré immédiatement après la tyramine. La dose liminaire de tyramine tombait à 84 + 23 mg (de 54 à 112 mg) quand on inversait la séquence d'administration et que le moclobémide était pris une heure avant la tyramine. Ces résultats indiquent que la potentialisation de la tyramine peut être minimisée en administrant le moclobémide après un repas riche en tyramine plutôt qu'avant. Les expériences menées auprès de patients prenant le moclobémide avant les repas sont limitées. La plupart des protocoles d'essais cliniques spécifiaient que le médicament devait être pris immédiatement après un repas. On doit donc indiquer aux patients de prendre MOCLOBEMIDE immédiatement après un repas.

Le traitement par MOCLOBEMIDE n'implique pas de restrictions alimentaires particulières. Les études cliniques ont montré que, pendant un traitement par moclobémide à raison de 600 mg/jour, on pouvait ingérer sans danger jusqu'à 100 mg de tyramine lorsque le moclobémide était administré après les repas. Cette quantité de 100 mg de tyramine correspond à 1 000 à 2 000 g de fromage doux, à 200 g de fromage fort ou à 70 g d'extrait de levure Marmite.

Par mesure de sécurité, on doit insister auprès des patients pour qu'ils signalent immédiatement l'apparition subite de l'un des symptômes suivants : céphalées occipitales, palpitations, raideurs au cou, tachycardie ou bradycardie ainsi que tout autre symptôme inhabituel.

Autres antidépresseurs

Administration concomitante. Des études cliniques sur les interactions entre le moclobémide et un antidépresseur tricyclique/tétracyclique (clomipramine) ont donné lieu à de graves effets indésirables (voir CONTRE-INDICATIONS). Les données sur les interactions avec d'autres antidépresseurs tricycliques/tétracycliques sont limitées. Par conséquent, l'administration concomitante de MOCLOBEMIDE et d'antidépresseurs tricycliques est 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. D'ici à ce que de telles données soient disponibles, MOCLOBEMIDE ne doit donc pas être administré en association avec ces substances.

Administration séquentielle. Après l'arrêt de la prise de moclobémide et une courte période d'élimination d'au moins deux jours, on peut entreprendre un traitement par un antidépresseur tricyclique.

Lorsqu'on fait passer un patient d'un antidépresseur sérotoninergique à un inhibiteur de la MAO classique, la pratique en usage consiste à allouer une période d'élimination équivalant à au moins 4 ou 5 demi-vies du premier médicament ou de ses métabolites actifs. Cette recommandation s'applique également à MOCLOBEMIDE.

Prozac

Prozac (fluoxétine) fait exception à cette pratique : au moins cinq semaines doivent séparer l'arrêt de ce médicament et le début d'un 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

À ce jour, on ne dispose pas de données cliniques sur l'administration concomitante de moclobémide et de buspirone. Dans les cas d'administration concomitante de ces deux substances, les patients doivent donc être étroitement surveillés.

Antipsychotiques

Chez les patients déprimés présentant un trouble schizophrénique ou schizo-affectif, les symptômes psychotiques peuvent être exacerbés pendant un traitement par MOCLOBEMIDE. L'expérience clinique concernant l'administration concomitante de moclobémide et d'antipsychotiques étant limitée, les patients qui les prennent simultanément doivent être étroitement surveillés.

Thioridazine

Une étude visant à évaluer le potentiel inhibiteur du moclobémide sur l'enzyme P4502D6 (P4502D6) a montré que le moclobémide pouvait affecter la pharmacocinétique des médicaments qui, comme la thioridazine, sont principalement métabolisés par la P4502D6. L'administration de thioridazine produit un allongement proportionnel à la dose de l'intervalle QTc, ce qui peut entraîner de graves arythmies ventriculaires, notamment des arythmies de type torsades de pointe, et la mort subite. On croit que l'action inhibitrice du moclobémide sur la biotransformation de la thioridazine pourrait accroître ce risque (voir CONTRE-INDICATIONS).

Alcool

La consommation excessive d'alcool doit être évitée. Les études sur les interactions avec l'alcool ont été réalisées avec une concentration sanguine d'alcool de 0,05 %. Cependant, aucune étude n'a été menée avec les concentrations sanguines d'alcool considérées intoxicantes sur le plan légal.

Anesthésiques

On ne dispose pas de données précises sur l'administration de moclobémide à des patients recevant des anesthésiques. Cependant, compte tenu de l'action réversible et de la brève demi-vie d'élimination du moclobémide (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), le traitement par MOCLOBEMIDE doit être interrompu au moins deux jours avant l'administration de tout anesthésique, en particulier les produits pour anesthésie locale ou rachidienne contenant de l'épinéphrine.

Les études sur l'animal ont montré que le moclobémide potentialisait les effets des opiacés. L'association du moclobémide et de la mépéridine (péthidine) n'est pas recommandée (voir CONTRE-INDICATIONS). Les autres analgésiques opiacés ne doivent être utilisés, le cas échéant, qu'avec une extrême prudence et un ajustement posologique pourrait être nécessaire.

Sympathomimétiques

On a observé que l'augmentation de pression systolique induite par l'administration intraveineuse de phényléphrine était potentialisée (facteur de 1,6) par la prise orale de doses multiples de moclobémide (dose totale de 600 mg/jour). Jusqu'à ce que des études complémentaires soient menées, on doit mettre les patients en garde contre l'utilisation concomitante d'amines

sympathomimétiques (p. ex. : composés similaires à l'amphétamine et à l'éphédrine contenus dans de nombreuses spécialités pharmaceutiques contre le rhume ou le rhume des foins ou pour la perte de poids).

Dextrométhorphane

MOCLOBEMIDE ne doit pas être administré en concomitance avec le dextrométhorphane, 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 CONTRE-INDICATIONS).

Antihypertenseurs

Des essais cliniques sur le moclobémide ont montré que les effets sur la pression artérielle des patients hypertendus étaient variables. Une surveillance étroite est donc recommandée en début de traitement.

EFFETS INDÉSIRABLES

Le tableau suivant présente la liste des événements indésirables signalés au cours d'essais cliniques menés auprès de 1 922 patients ayant reçu de 50 à 600 mg/jour de moclobémide pour traiter leur dépression. Les données limitées provenant de 60 patients ayant reçu de 601 à 750 mg/jour de moclobémide suggèrent que l'incidence des effets indésirables pourrait augmenter à dose plus élevée.

Effets indésirables signalés lors d'essais cliniques > 1 %

Système	Effet indésirable	%	
		Moclobémide (n = 1 922)	Placebo (n = 271)
Système nerveux central	céphalées, sensation de pression au crâne	8,0	11,1
	insomnie, perturbations du sommeil	7,3	4,8
	étourdissements	5,1	8,1
	tremblements	5,0	3,0
	agitation accrue	4,5	2,6
	impatience musculaire, nervosité	4,1	2,6
	somnolence	3,7	5,5
	fatigue, sédation	3,0	4,1
	anxiété accrue, état d'anxiété aiguë	2,8	2,2
	faiblesse ou « tête légère »	1,2	1,8
Système digestif	nausées	5,2	4,8
	constipation	3,9	3,3
	douleurs gastro-intestinales, gêne épigastrique	2,3	2,6
	malaise abdominal général	1,9	1,1
	diarrhée	1,8	1,1
	lourdeur abdominale, douleurs abdominales	1,6	1,5
	vomissements	1,6	0,4
Système cardiovasculaire	tachycardie, palpitations	3,8	3,3
	hypotension	3,0	0,4
	hypotension orthostatique, réactionnelle	2,3	3,3
Système parasymphathique (anticholinergique)	sécheresse de la bouche	9,2	10,7
Divers	transpiration	2,4	2,2
	vision brouillée	1,8	1,1
	augmentation ou perte de l'appétit	1,3	1,8

Voici les autres événements indésirables survenus au cours d'études cliniques avec une fréquence de moins de 1 % ou à l'étape de la pharmacovigilance :

Psychiatrie

Difficulté à s'endormir, rêves ou cauchemars, hallucinations, troubles de la mémoire, confusion, désorientation, délire, aggravation de l'état dépressif, excitation ou 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 MISES EN GARDE).

Systèmes nerveux central et périphérique

Migraines, réactions extrapyramidales, acouphènes, paresthésie, dysarthrie.

Système digestif

Brûlures d'estomac, gastrite, météorisme, indigestion.

Système cardiovasculaire

Hypertension, bradycardie, extrasystoles, angine de poitrine ou douleur thoracique, symptômes de phlébite, bouffées vasomotrices.

Systèmes cutané et cutanéomuqueux

Exanthème ou éruption cutanée, réaction cutanée allergique, démangeaisons, gingivite, stomatite, sécheresse de la peau, conjonctivite, prurit, urticaire.

Système génito-urinaire

Troubles de la miction (dysurie, polyurie, ténesme), métrorragie, menstruations prolongées.

Divers

Malaise général, douleurs osseuses ou musculaires, altération du goût, bouffées de chaleur ou sensation de froid, photopsie, dyspnée, troubles visuels.

Résultats de laboratoire anormaux

Des analyses de laboratoire ont été effectuées chez un total de 1 401 patients au cours des essais cliniques sur le moclobémide. La baisse des taux de leucocytes, de SGOT et de SGPT, observée chez certains patients, a été attribuée à un retour à la normale de valeurs de départ particulièrement élevées de ces paramètres et n'a pas été considérée comme cliniquement pertinente. Aucune autre anomalie n'a été notée dans les résultats de laboratoire au cours des essais cliniques.

À l'étape de la pharmacovigilance, il semble y avoir eu une faible incidence d'élévation des enzymes hépatiques, sans toutefois qu'aucune séquelle clinique y soit associée.

SYMPTÔMES DE SURDOSE ET TRAITEMENT

Pour le traitement d'une surdose soupçonnée, contactez le centre antipoison de votre région.

Symptômes

Les signes et symptômes d'une surdose de moclobémide comprennent nausées, vomissements, somnolence, désorientation, troubles d'élocution, amnésie, affaiblissement des réflexes, agitation, hypertension et convulsions. Un patient est demeuré dans un état de stupeur pendant 36 heures à la suite d'une surdose de 1 550 mg de moclobémide. Tous les signes vitaux et les résultats de laboratoire sont revenus à la normale entre un et cinq jours après la surdose. Aucune toxicité d'organe n'a été signalée.

Traitement

Le traitement d'une surdose doit consister en des mesures générales de soutien. Le lavage gastrique ou l'induction de vomissement, le charbon activé et l'équilibrage des liquides peuvent être utiles.

Comme dans le cas d'autres antidépresseurs, une surdose d'une combinaison de moclobémide et d'autres médicaments (p. ex. : substances agissant sur le SNC) pourrait entraîner la mort. Des cas de syndrome sérotoninergique et des décès ont été signalés après une surdose associant le moclobémide et d'autres antidépresseurs. Dans de tels contextes, il faut donc surveiller de près les patients afin de leur fournir les soins et le traitement appropriés.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

NOTE : MOCLOBEMIDE (moclobémide) doit toujours être pris après un repas (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Posologie usuelle chez l'adulte

Le traitement par MOCLOBEMIDE doit être instauré avec une dose quotidienne initiale de 300 mg (divisée en 2 prises), qu'on augmente ensuite progressivement jusqu'à une dose maximale de 600 mg/jour, si nécessaire, tout en surveillant attentivement la réponse clinique du patient ainsi que tout signe d'intolérance. La dose quotidienne peut être réduite en fonction de la réponse individuelle de chaque patient. Il faut se rappeler qu'il peut y avoir un délai entre le début du traitement et la réponse thérapeutique, comme avec les autres antidépresseurs. Il n'existe pas de données montrant qu'une augmentation rapide de la posologie pourrait écourter cette période de

latence. Cela pourrait, en fait, entraîner une incidence accrue d'effets indésirables. De plus, comme il a été montré que la biodisponibilité du moclobémide augmentait au cours de la première semaine de traitement (voir PHARMACOCINÉTIQUE), la dose quotidienne initiale de 300 mg ne devrait pas être accrue avant la fin de cette première semaine.

Dysfonctionnement hépatique

Lorsque le métabolisme hépatique est gravement affecté par une maladie du foie ou inhibé par un médicament qui altère l'activité microsomale des oxydases à fonction mixte (p. ex. : cimétidine), la dose quotidienne de MOCLOBEMIDE doit être réduite à la moitié ou au tiers de la dose standard.

Dysfonctionnement rénal

Les données pharmacocinétiques après l'administration d'une dose unique suggèrent qu'un ajustement posologique ne serait pas nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Cependant, aucune étude portant sur l'administration de doses multiples de moclobémide à des insuffisants rénaux n'a encore été menée. MOCLOBEMIDE doit donc être utilisé avec prudence chez ce type de patients. Chez des volontaires sains, la biodisponibilité absolue est environ deux fois plus élevée après l'administration de doses multiples qu'elle ne l'est après une dose unique.

Gériatrie

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients âgés.

Cimétidine

La cimétidine multiplie par deux la SSC (surface sous la courbe concentration plasmatique/temps) de MOCLOBEMIDE et on s'attend à ce qu'elle double également la concentration de moclobémide à l'état d'équilibre (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Il pourrait être nécessaire de réduire de moitié la posologie de MOCLOBEMIDE chez les patients qui prennent simultanément de la cimétidine.

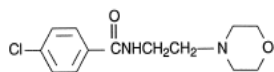
INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Produit actif

Dénomination internationale : moclobémide

Nom chimique : p-chloro-N-(2-morpholinoethyl)benzamide

Structure moléculaire :



Formule moléculaire : C₁₃H₁₇ClN₂O₂

Poids moléculaire : 268,74 g/mol

Description : Le moclobémide est une poudre cristalline presque blanche dégageant une légère odeur. Il est légèrement soluble dans l'eau. Son pK_a est approximativement de 6,2. Le coefficient de partage d'une solution octanol/tampon aqueux à un pH de 7,4 et à 22 °C est d'environ 40. Le point de fusion est approximativement de 138 °C.

Composition

En plus du moclobémide, chaque comprimé pelliculé de 100 mg ou de 150 mg contient les ingrédients non médicinaux suivants (par ordre alphabétique) : cire de carnauba, croscarmellose sodique, dextrans, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune, polydextrose, polyéthylène glycol (carbowax), silice colloïdale et stéarate de magnésium. Les comprimés de 100 mg contiennent aussi de l'oxyde de fer rouge.

En plus du moclobémide, chaque comprimé pelliculé de 300 mg contient les ingrédients non médicinaux suivants (par ordre alphabétique) : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, méthylcellulose, polyéthylène glycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Rangement et stabilité du médicament

Conserver à température ambiante (15 °C à 30 °C).

FORMES PHARMACEUTIQUES OFFERTES

MOCLOBEMIDE 100 mg : Chaque comprimé orange, ovale, biconvexe, pelliculé, comportant une rainure d'un côté et gravé « 100 » de l'autre, contient 100 mg de moclobémide. Offert en flacons de 100 comprimés.

MOCLOBEMIDE 150 mg : Chaque comprimé jaune pâle, ovale, biconvexe, pelliculé, comportant une rainure d'un côté et gravé « 150 » de l'autre, contient 150 mg de moclobémide. Offert en flacons de 100 comprimés.

MOCLOBEMIDE 300 mg : Chaque comprimé blanc, ovale, biconvexe, pelliculé, comportant une rainure d'un côté et gravé « 300 » de l'autre, contient 300 mg de moclobémide. Offert en flacons de 100 comprimés.

PHARMACOLOGIE

ANIMAL

Pharmacodynamie

Études *in vitro* et *ex vivo*

Des homogénats de tissus hépatique et cérébral ont été incubés avec du moclobémide et testés avec les substrats de la MAO que sont la sérotonine (5-HT) et la phényléthylamine (PEA) afin d'établir les propriétés inhibitrices du moclobémide sur la MAO de type A et la MAO de type B, respectivement (tableau 1).

Tableau 1 : Inhibition *in vitro* et *ex vivo* de la MAO dans des homogénats de tissus hépatique et cérébral

Homogénat	Humain		Rat	
	5-HT	PEA	5-HT	PEA
Foie Cerveau (<i>In vitro</i> , CI ₅₀ , µmol/l)	12 11	> 1 000 > 1 000	4 8	220 70
Cerveau (<i>Ex vivo</i> , DE ₅₀ , µmol/kg p.o.)			10	98
Foie Cerveau (<i>Ex vivo</i> , DE ₅₀ , µmol/kg p.o.)			0,5 – 0,9 5,0 – 7,5	9 – 12 110 – ≥ 200

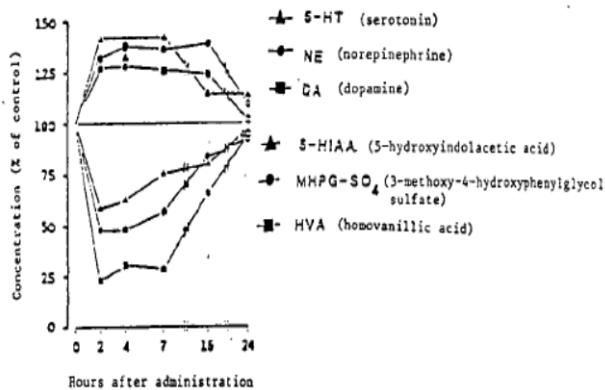
Dans les modèles *in vitro* de cerveau de rats, le moclobémide n'a eu aucun effet sur la captation de la sérotonine, de la dopamine et de la norépinéphrine au niveau des synaptosomes.

In vivo

Après l'administration orale d'une dose de 50 mg/kg de moclobémide à des rats, on a observé pendant 16 heures une légère élévation de la concentration de norépinéphrine, de dopamine et de sérotonine dans le cerveau. Ces paramètres sont revenus aux valeurs témoins en moins de 24 heures après l'administration. La concentration des métabolites de la monoamine atteignait un

creux après deux heures et sept heures (voir figure 1), mais revenait à la valeur témoin en moins de 24 heures.

Figure 1 : Changements dans l'activité des monoamines cérébrales et de leurs métabolites en fonction du temps écoulé après l'administration orale de 50 mg/kg de moclobémide chez le rat. La valeur représentée par chaque point, qui exprime une moyenne de cinq valeurs individuelles, correspond à un pourcentage des valeurs témoins (solution saline).



Concentration (% of controls) = Concentration (% des valeurs témoins)

Hours after administration = Nb d'heures après administration

serotonin = sérotonine

norepinephrine = norépinéphrine

dopamine = dopamine

5-hydroxyindolacetic acid = acide 5-hydroxyindolacétique

3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol sulfate = sulfate de 1-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)éthane-1,2-diol

homovanillic acid = acide homovanillique

Le moclobémide s'est également révélé actif dans des modèles animaux auxquels on a accordé une valeur prédictive d'une activité antidépressive :

1. Chez la souris, il a inversé, pendant moins de 16 heures, l'effet sédatif et la ptose palpébrale causés par un composé libérateur de monoamine ($DE_{50} = 30$ mg/kg i.p.).
2. Chez le chat, le moclobémide a supprimé le sommeil paradoxal de façon proportionnelle à la dose ($DE_{50} = 18,6$ mg/kg i.p.), sans perturber le cycle veille-sommeil (10 à 30 mg/kg i.p.).

3. Chez la souris, le moclobémide abaissait le score d'immobilité dans un test de désespoir comportemental ($DE_{120} = 43$ mg/kg) et potentialisait la triade comportementale (tressautement de la tête, tremblement et abduction) induite par l'hydroxy-5 tryptophane ($DE_{50} = 1,0$ mg/kg i.p.).

Interactions médicamenteuses

Dans des groupes de 10 souris, une dose unique de 100 mg/kg p.o. de moclobémide a potentialisé les effets de doses uniques de mépéridine, de morphine et de dextropropoxyphène. Après l'administration de doses répétées d'analgésiques, aucun effet significatif de potentialisation n'a cependant été observé. Dans des groupes de 6 rats, il n'y a eu aucune interaction à court terme entre le moclobémide et l'hydrofluméthiazide, mais une augmentation de l'excrétion du sodium s'est produite après l'administration de doses répétées de 100 mg/kg p.o. de moclobémide. Dans des groupes de 5 rats, le moclobémide (100 mg/kg p.o.) a potentialisé l'activité anti-inflammatoire de l'ibuprofène. On a découvert un possible antagonisme avec la ouabaine (chez la souris) et la prazosine (chez le rat). Un antagonisme avec le furosémide a été observé chez le rat.

Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique du moclobémide a été établi chez le rat et chez le chien. Le moclobémide administré par voie orale a été rapidement absorbé, avec un pic de concentration atteint en moins de dix minutes chez le rat et entre 0,5 et 1 heure chez le chien. L'effet de premier passage hépatique a réduit la biodisponibilité absolue à 10 à 20 % chez le rat et à 67 % chez le chien. Chez le chien, la concentration plasmatique maximale a augmenté de façon proportionnelle à l'augmentation de la dose (de 5 à 100 mg/kg) et la demi-vie terminale a été d'environ 1 à 2 heures. La distribution tissulaire et la biotransformation ont toutes deux été importantes chez les deux espèces; seulement 1 à 3 % du médicament a été retrouvé inchangé dans l'urine. Les reins ont constitué la principale voie d'élimination après la biotransformation. Entre 66 % et 90 % de la dose administrée, environ, a été retrouvée dans l'urine, principalement dans les 24 premières heures. Les principaux métabolites urinaires chez le rat étaient le métabolite 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 comptaient respectivement pour 36 %, 22 % et 7 % de la dose. La liaison du moclobémide aux protéines plasmatiques du chien variait entre 27 % et 44 %.

TOXICOLOGIE

Toxicité à court terme

Espèce	Souche	Voie d'administration	DL ₅₀ (moclobémide)	
			DL ₅₀ (mg/kg)	Période d'observation
Souris	SPF de souche Fü	orale i.p.	1 141 572	24 h + 10 jours
	Charles River de souche CFI	orale i.p. s.c.	730 – 800 450 – 530 940 – > 1 000	14 jours
Rat	SPF de souche Fü	orale i.p.	4 138 – 4 444 678	24 h + 10 jours 10 jours
	Charles River de souche CD	orale i.p.	1 300 530	14 jours
Lapin	Blanc de Nouvelle-Zélande	orale	800	14 jours

Les signes et les symptômes les plus fréquemment observés étaient : diminution de l'activité motrice, relâchement musculaire, dépression respiratoire, perte du réflexe de redressement, ataxie, sédation, hypnose, sialorrhée, convulsions tonico-cloniques, tremblements et opacité de la cornée.

Toxicité à moyen terme

Dans une étude de toxicité à dose orale pyramidale, le moclobémide a été mêlé à de l'amidon, encapsulé et administré à quatre chiens (2 mâles, 2 femelles), à des doses de 0 (capsule d'amidon seul), 3, 10, 30, 100, 300 et 1 000 mg/kg.

Après l'administration des doses de 3, 10, 30 et 100 mg/kg, les chiens sont demeurés généralement asymptomatiques. Après la dose de 300 mg/kg, trois chiens ont présenté des

vomissements. On a observé une faible diminution (34 %) de la consommation d'aliments chez les femelles et une légère élévation (24 %) de la numération plaquettaire de l'ensemble des chiens. Après l'administration de la dose de 1 000 mg/kg, les quatre chiens ont présenté des vomissements, une salivation excessive, une activité motrice réduite et des paupières mi-closes. Trois des quatre chiens avaient des tremblements et deux étaient hébétés, ataxiques et animés de mouvements saccadés de la tête. Chez un chien, on a noté une désorientation et un larmoiement. La consommation d'aliments était fortement réduite (92 %) chez les mâles, mais seulement légèrement réduite (42 %) chez les femelles; un jour après l'administration de la dose, la consommation d'aliments est revenue à son niveau d'avant le traitement. Un jour et sept jours après la dernière dose, la numération plaquettaire était encore légèrement accrue (20 % et 22 %, respectivement).

Toxicité à long terme

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

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

Rat

1. Administration intraveineuse pendant quatre semaines

Du moclobémide a été administré par voie intraveineuse (25 mg/ml) pendant quatre semaines à des rats (12/sexe/groupe), à des doses de 0 (solution saline témoin), 10, 20 ou 50 mg/kg/jour.

La dose de 50 mg/kg/jour a provoqué des convulsions tonico-cloniques immédiatement après l'injection (chez les mâles seulement), puis une légère sédation d'environ 30 minutes (chez les mâles comme chez les femelles) et un décès (un mâle). Une diminution modérée et proportionnelle à la dose du gain de poids corporel (15 % à la dose la plus forte) a été observée chez les mâles.

2. Administration orale pendant quatorze semaines

Du moclobémide a été intégré à l'alimentation de rats (6/sexe/groupe) pendant quatorze semaines, à des doses de 0 (groupe témoin), 30, 100 ou 300 mg/kg/jour.

Une diminution proportionnelle à la dose de la consommation d'aliments et du gain de poids corporel a été observée; à la dose la plus forte, on a noté un gain corporel allant de 15 à 60 g, comparativement à un gain allant de 101 à 229 g dans le groupe témoin. À la fin de la période de traitement de 14 semaines, des gains de poids, de modérés à forts, se sont rapidement produits.

On a jugé que les légères augmentations de GOT, de GPT, de phosphatase alcaline et de glucose dans le sang, observées dans tous les groupes traités comparativement au groupe témoin, n'étaient pas liées au médicament. L'administration de la dose de 100 ou de 300 mg/kg/jour de moclobémide a été associée à une chute légère et temporaire du taux d'ensemble des protéines sériques chez les rats mâles. À la 12^e semaine, un léger retard dans l'élimination de la bromesulfonephtaléine a été observé chez deux rates qui recevaient la dose de 100 mg/kg/jour.

3. Administration orale pendant vingt-six semaines

Du moclobémide a été intégré à l'alimentation de rats (20/sexe/groupe) pendant 26 semaines, à des doses de 0 (groupe témoin), 30, 90 ou 270 mg/kg/jour.

À compter du 30^e jour, une légère piloérection a été périodiquement observée chez les animaux recevant la dose la plus élevée. Le gain de poids corporel a été réduit de façon proportionnelle à la dose; le poids corporel des mâles et des femelles recevant la plus forte dose équivalait respectivement à 61 % et à 71 % du poids corporel de ceux du groupe témoin.

Après 6 semaines de traitement, l'augmentation du taux d'hémoglobine et de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) était évidente chez les animaux traités des deux sexes. Cette augmentation, qui était de 2 % à 16 % par rapport aux valeurs témoins, était statistiquement significative dans la majorité des cas. Des augmentations comparables (entre 2 % et 11 %) ont été observées après 13 et 24 semaines de traitement chez les animaux des deux sexes recevant la plus forte dose. Après 2 et 6 semaines, on a noté chez toutes les femelles traitées une augmentation de la GOT comparativement aux valeurs témoins, augmentation statistiquement significative dans la majorité des cas. Des observations similaires ont été faites après 13 semaines chez les femelles recevant les doses intermédiaires et fortes : les augmentations étaient de 14 % à 41 % par rapport aux valeurs témoins. Après 24 semaines, les valeurs de la GOT chez les femelles traitées restaient cependant à l'intérieur des limites de la normale.

L'examen macroscopique réalisé lors de la nécropsie a révélé chez les animaux traités, en particulier chez les mâles, une incidence légèrement accrue de rougeur dans le tube gastro-intestinal. Quelques cas d'atrophie de la rate ont été observés, principalement chez les femelles recevant la dose la plus forte. Chez les animaux traités, le poids absolu des organes avait, dans la plupart des cas, subi une réduction statistiquement significative associée à la réduction du gain

de poids corporel. Une augmentation du poids relatif des organes, liée au traitement, a été observée pour les poumons (7 à 24 %), les reins (4 à 12 %), la thyroïde (14 à 43 %, chez les mâles seulement) et les gonades (0 à 56 %).

4. Administration orale pendant dix-huit mois

Du moclobémide a été intégré à l'alimentation de rats (20/sexe/groupe) pendant 18 mois, à des doses de 0 (groupe témoin), 10, 50 ou 250 mg/kg/jour.

Un retard proportionnel à la dose dans le gain de poids corporel a été observé chez les deux sexes. Chez les rats recevant 250 mg/kg/jour de moclobémide, les épreuves biochimiques ont révélé une légère tendance des valeurs de la phosphatase alcaline et de la GPT à augmenter de façon minime.

Chez les rats mâles recevant 250 mg/kg/jour de moclobémide, le poids relatif du cœur et du foie (ajusté en fonction d'un poids corporel de 100 g) a subi une réduction respective de 8,3 % et de 12,8 %, comparativement aux valeurs témoins. Chez les femelles du même groupe de traitement, le poids relatif ajusté des ovaires et du cerveau a subi une réduction respective de 16,8 % et de 32,1 %, comparativement aux valeurs témoins.

Chien

1. Administration intraveineuse pendant quatre semaines

Du moclobémide a été administré par voie intraveineuse (25 mg/ml) pendant quatre semaines à des chiens (3/sexe/groupe), à des doses de 0 (solution saline témoin), 12,5, 25 ou 50 mg/kg/jour.

Pendant les premiers jours de l'expérience, les animaux recevant 25 mg/kg/jour de moclobémide présentaient une légère sédation peu de temps après l'administration du médicament. Dans le groupe recevant 50 mg/kg/jour, on a observé tout au long de l'étude une sédation, de modérée à marquée, qui durait une à deux heures après l'injection. Dans ce même groupe, on a aussi observé un symptôme de hochement de tête d'origine centrale.

2. Administration orale pendant douze semaines

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

Les chiens recevant 60 mg/kg/jour de moclobémide ont subi une perte de poids de 5 % au cours des premières semaines de l'étude. Des réductions de 10 % à 15 % du nombre de globules rouges, de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine se sont produites chez certains chiens de ce groupe. Sur le plan biochimique, seules les valeurs du cholestérol plasmatique ont été affectées et ont subi une légère baisse chez certains chiens.

À 200 mg/kg/jour, les chiens ont rapidement présenté une importante perte de poids équivalant à environ 10 % par semaine pour les deux premières semaines. Après six semaines

d'administration de moclobémide, le poids corporel de cinq des six animaux de ce groupe n'était plus que de 60 % à 70 % de leur poids de départ. L'administration de moclobémide a été interrompue et trois chiens ont été sacrifiés pour cause de cachexie. Chez les trois chiens restants, un gain de poids corporel rapide a été observé dès l'arrêt du traitement. En une semaine, le poids de ces animaux dépassait de 25 % le poids qu'ils avaient à la sixième semaine.

Après six semaines d'administration de 200 mg/kg/jour de moclobémide, une réduction d'environ 25 % du nombre de globules rouges, de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine a été observée. Une légère augmentation de la GOT et de la GPT, une baisse de la concentration de cholestérol plasmatique, un ralentissement de la fréquence cardiaque avec un allongement de l'intervalle QT, un très faible poids du cœur (chez deux chiens), ainsi qu'une légère atrophie des fibres myocardiques ont également été observés à cette dose. Trois semaines après l'arrêt du traitement au moclobémide, on notait une amélioration marquée de ces paramètres.

3. Administration orale pendant vingt-six semaines

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

Les chiens recevant 100 mg/kg/jour de moclobémide ont commencé à perdre du poids à partir de la sixième semaine et leur poids corporel est resté à peu près constant jusqu'à la fin de l'étude. Le moclobémide n'a cependant pas eu d'effet sur la consommation d'aliments et d'eau.

Des baisses modérées et proportionnelles à la dose du taux d'hémoglobine, du nombre de globules rouges et du volume des plaquettes ont été observées à la sixième semaine. Chez les chiens à qui on administrait 100 mg/kg/jour de moclobémide, ces baisses étaient statistiquement significatives. Cet effet a été moins marqué pendant le reste de l'étude, mais des baisses également significatives ont aussi été observées à la 13^e, à la 18^e et à la 24^e semaine chez les femelles sous forte dose. Une diminution proportionnelle à la dose du taux de cholestérol plasmatique a été notée chez les femelles; cette réduction a été statistiquement significative durant toute l'étude sous forte dose, alors qu'elle l'a été après la 13^e et la 18^e semaine à la dose de 30 mg/kg/jour et après la 13^e semaine à la dose la plus faible.

À la dose la plus forte, le poids absolu de l'utérus des femelles a diminué, alors que le poids absolu du foie des mâles a augmenté. On a observé une augmentation du poids relatif du foie dans les groupes recevant 30 et 100 mg/kg/jour, une augmentation du poids relatif de la thyroïde et des surrénales dans le groupe recevant la dose la plus élevée et une augmentation du poids relatif des poumons dans les trois groupes de traitement. Une diminution du poids relatif de l'utérus a été notée dans le groupe recevant la dose la plus élevée.

Voici ce qu'a révélé l'examen microscopique de coupes tissulaires :

- a un anœstrus, caractérisé par l'absence des changements normaux liés au cycle reproducteur dans l'utérus, les ovaires et les glandes mammaires de toutes les

chiennes recevant 100 mg/kg/jour de moclobémide;

- b une fibrose hépatique minime, indiquant une atteinte hépatique légère chez trois mâles et trois femelles recevant la dose la plus élevée de moclobémide et chez une des quatre femelles recevant 30 mg/kg/jour;
- c une augmentation minime de l'incidence et de la gravité de la régression du thymus chez les mâles du groupe recevant la dose la plus forte.

4. Administration orale pendant douze mois

Des capsules de moclobémide ont été administrées à des chiens (5/sexe/groupe) pendant douze mois, à des doses de 0 (capsule vide), 5, 20 ou 100/125 mg/kg/jour. En raison de la bonne tolérance au médicament, on a décidé, après six mois, d'augmenter la dose du quatrième groupe de 100 à 125 mg/kg/jour. Un mâle et une femelle de chacun des groupes de traitement ont été observés 6 semaines de plus après l'arrêt de l'administration du médicament (période d'observation).

Après 9 et 12 mois d'administration de moclobémide, une baisse modérée de 10 % à 20 % du nombre de globules rouges, du taux d'hémoglobine et du volume plaquettaire a été observée chez les femelles du groupe recevant la dose la plus forte. Ces valeurs sont restées dans les limites physiologiques inférieures pendant l'étude et sont revenues à la normale au cours de la période d'observation. Le taux moyen de triglycérides a subi une augmentation minime chez les mâles et une diminution minime chez les femelles. La plupart des examens ont révélé chez les deux sexes une baisse du taux de cholestérol, de minime à modérée (20 % à 40 %). Chez les mâles, on a constaté que la phosphatase alcaline avait tendance à augmenter. Les valeurs des triglycérides, du cholestérol et de la phosphatase alcaline sont revenues à la normale au cours de la période d'observation.

À la dose la plus élevée, il y a eu augmentation du poids du foie et des surrénales. L'examen histologique du foie a révélé, plus particulièrement chez les femelles, une légère augmentation des dépôts d'hémosidérine comparativement aux autres groupes. Une fibrose minime a été observée chez cinq chiens de ce groupe de même que chez un animal ne recevant que 5 mg/kg/jour.

Mutagenèse

Test d'Ames

Dans un test d'Ames réalisé avec et sans activation métabolique, des concentrations de moclobémide de 0,02 à 20 mg/gélose se sont avérées non mutagènes sur des souches de Salmonella typhimurium TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98 et TA 100.

Test du micronoyau (sur la moelle osseuse de souris)

Après une dose unique de 800 mg/kg administrée par gavage, le moclobémide n'a induit ni bris chromosomique ni non-disjonction mitotique dans la moelle osseuse de souris.

Test HGPRT (sur des cellules V79 de hamster)

Des concentrations de moclobémide de 1,0 à 4,0 mg/ml sans activation métabolique et de 2,0 à 3,4 mg/ml avec activation métabolique n'ont pas induit de mutations directes sur le locus HGPRT de cellules V79 de hamster chinois.

Induction d'aberrations chromosomiques (sur des lymphocytes humains)

Des concentrations de moclobémide de 200 à 600 mg/ml sans activation métabolique et de 600 à 4 000 mg/ml avec activation métabolique n'ont pas induit d'altérations chromosomiques dans des lymphocytes provenant de sang périphérique humain.

Synthèse non programmée de l'ADN (sur des hépatocytes de rat)

Le moclobémide n'a pas induit de synthèse non programmée de l'ADN dans des hépatocytes de rat fraîchement isolés à des concentrations de 0,1 à 2,0 mg/ml, ni dans des fibroblastes humains cultivés à des concentrations de 0,4 à 1,2 mg/ml.

Cancérogenèse

1. Administration orale pendant quatre-vingts semaines à des souris

Au cours d'une étude de cancérogénicité de 80 semaines, du moclobémide a été intégré à l'alimentation de souris (50/sexe/groupe), à des doses de 0 (groupe témoin 1), 0 (groupe témoin 2), 10, 50 ou 250 mg/kg/jour.

Le gain de poids corporel a été similaire dans les groupes recevant les doses de 10 et de 50 mg/kg/jour de moclobémide, et ce, tant chez les mâles que chez les femelles. Dans le groupe recevant 250 mg/kg/jour, le poids corporel était de 10 % inférieur à celui des animaux des autres groupes. Le poids relatif des reins des souris recevant la plus forte dose était environ 15 % plus élevé que celui des souris des groupes témoins.

Des lésions néoplasiques ont été observées dans les poumons, les systèmes hémolymphatique et réticulaire, le foie, les ovaires et l'hypophyse de souris appartenant aussi bien aux groupes témoins qu'aux groupes de traitement. L'incidence des lésions qui sont survenues plus fréquemment dans les groupes de traitement que dans les groupes témoins est résumée dans le tableau suivant.

Tumeur bronchoalvéolaire du poumon	Lymphome malin dans les systèmes hémolymphatique et réticulaire	Adénome hépatique
------------------------------------	---	-------------------

	(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 %

L'augmentation proportionnelle à la dose de la fréquence des tumeurs pulmonaires observée chez les femelles n'était pas statistiquement significative. Et on a jugé que la survenue des lésions néoplasiques au cours de l'étude reflétait l'incidence des néoplasmes spontanés généralement observée chez les souris de cette souche et de cet âge.

2. Administration orale pendant deux ans à des rats

Au cours d'une étude de cancérogénicité de deux ans, du moclobémide a été intégré à l'alimentation de rats (50/sexe/groupe), à 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 deux sexes, la survie a été plus élevée aux doses de 45 et de 225 mg/kg/jour de moclobémide qu'aux doses de 0 et de 9 mg/kg/jour. Cette tendance inversement proportionnelle à la dose a été significative chez les mâles de même que chez les deux sexes combinés.

Au total, 136 rats, dont 71 mâles et 65 femelles, présentaient une hyperplasie hépatique généralisée ou en foyers. L'hyperplasie hépatocellulaire était l'effet le plus évident du traitement. Sur les 23 cas signalés, un cas est survenu dans les groupes témoins combinés, aucun dans le groupe à 9 mg/kg/jour, 7 dans le groupe à 45 mg/kg/jour et 15 dans le groupe à 225 mg/kg/jour. La tendance proportionnelle à la dose était similaire et hautement significative pour les deux sexes. Les écarts étaient statistiquement significatifs autant pour les mâles que pour les femelles du groupe recevant la dose de 225 mg/kg/jour de moclobémide et ils l'étaient pour les deux sexes combinés du groupe recevant 45 mg/kg/jour.

Une augmentation de l'incidence d'agrégats de cellules spumeuses dans les alvéoles pulmonaires a été observée chez les mâles des groupes recevant 45 et 225 mg/kg/jour ainsi que chez les femelles des groupes recevant 9, 45 et 225 mg/kg/jour. Chez les mâles recevant 225 mg/kg/jour,

on a également diagnostiqué une incidence accrue de petits agrégats de macrophages alvéolaires colorés d'un pigment brun verdâtre. L'examen microscopique n'a cependant révélé aucune différence morphologique qualitative entre les macrophages alvéolaires des animaux traités et ceux des animaux témoins. Le nombre et la taille des pneumocytes de type II étaient pourtant plus élevés chez les rats traités que chez les rats du groupe témoin.

Reproduction et tératogénèse

1. Fertilité et performance reproductrice générale

Une étude de fertilité et de performance reproductrice générale a été menée sur des rats à qui on a administré des doses orales (par gavage) de 15, 40 ou 100 mg/kg/jour. Trente-six mâles ont été traités pendant 70 jours avant ainsi que pendant la période d'accouplement; et 36 femelles ont été traitées pendant 14 jours avant l'accouplement et jusqu'au 22^e jour de l'allaitement.

Chez les deux sexes, on a observé de la nervosité et une sialorrhée. Aucun cas de mortalité parentale liée au traitement n'est survenu. Le gain de poids médian chez les parents mâles du groupe recevant 100 mg/kg/jour a connu un ralentissement significatif tout au long des trois premières semaines de traitement. Une légère baisse du poids corporel médian au moment du sevrage a été observée chez les femelles du groupe recevant 40 mg/kg/jour. Le poids corporel des femelles du groupe recevant 100 mg/kg/jour est resté inférieur pendant presque toute la période de traitement.

Le taux de succès des accouplements, la durée des gestations et l'issue des grossesses n'ont été influencés par le traitement dans aucun des groupes. On a jugé que la baisse légère du nombre médian de corps jaunes par femelle gestante, observée dans les deux groupes recevant les doses les plus élevées, n'était pas liée au médicament.

Dans tous les groupes de traitement, les taux de résorption embryonnaire et fœtale étaient similaires à ceux du groupe témoin. Sous forte dose, le nombre de rejetons nés vivants était légèrement diminué. Dans tous les groupes traités, le poids corporel médian des rejetons F1 durant l'allaitement était comparable à celui des rejetons du groupe témoin.

Le taux de survie des rejetons F1 était respectivement légèrement et modérément diminué dans les groupes recevant 40 et 100 mg/kg/jour. La nécropsie des rejetons morts pendant la période d'allaitement et des rejetons des sous-groupes sacrifiés n'a révélé aucune anomalie considérée comme liée au médicament.

Lorsque les rats de la génération F2 ont été accouplés, les taux d'implantation, de résorption et de naissance dans tous les groupes de traitement étaient comparables à ceux du groupe témoin. Au 1^{er} et au 4^e jour de la période d'allaitement, on a noté chez les rejetons du groupe recevant 100 mg/kg/jour un retard dans le gain de poids corporel ainsi qu'une baisse du taux de survie.

Les tests évaluant le développement physique et fonctionnel ainsi que ceux évaluant les capacités

d'apprentissage et la mémoire n'ont révélé aucun résultat statistiquement significatif.

2. Embryotoxicité et tératogenèse chez le rat (voie orale)

Une étude de tératologie a été menée sur 40 rates accouplées à qui on a administré, du 7^e au 16^e jour de gestation inclusivement, des doses orales (par gavage) de 25, 70 ou 200 mg/kg/jour. Un autre groupe de 40 rates, à qui on n'administrerait que l'excipient, a servi de groupe témoin. Au 21^e jour de gestation, les rates de chacun des groupes de traitement ont été réparties en deux sous-groupes, l'un destiné à la nécropsie, l'autre à l'élevage.

Au cours de la période de traitement, le gain de poids des mères accusait un léger retard dans les groupes recevant 25 et 70 mg/kg/jour et une baisse modérée dans le groupe recevant 200 mg/kg/jour. Au 17^e jour de gestation, le gain de poids chez les femelles des groupes recevant la dose faible et la dose intermédiaire équivalait à environ 72 % à 85 % des valeurs témoins. Dans le groupe recevant la dose la plus élevée, le gain de poids des femelles équivalait à environ 44 % des valeurs témoins. Le processus de reproduction n'était affecté dans aucun des groupes de traitement.

Dans les sous-groupes d'élevage, on n'a noté aucun effet postnatal lié à l'administration de 25 ou de 70 mg/kg/jour du médicament. Sous 200 mg/kg/jour, le taux de survie des rejetons pendant la période d'allaitement a été légèrement réduit de 15 %.

L'examen des anomalies squelettiques n'a révélé aucune anomalie, mis à part un nombre accru de corps vertébraux portant des incisions et de sternèbres présentant une mauvaise ossification chez les animaux des groupes recevant les plus fortes doses. Ces observations indiquent un léger retard dans le processus d'ossification. Un examen des tissus mous n'a révélé aucune malformation dans les groupes recevant 25 et 200 mg/kg/jour de médicament. Dans le groupe recevant la dose intermédiaire, deux fœtus présentaient une dilatation du bassin rénal, un autre présentait une dilatation du ventricule latéral droit du cerveau et un autre encore présentait une exencéphalie et un spina-bifida. En raison de leur faible fréquence, on juge qu'il s'agit de malformations spontanées.

3. Embryotoxicité et tératogenèse chez le lapin (voie orale)

Une étude de tératologie a été menée sur 20 lapines accouplées à qui on a administré, du 7^e au 19^e jour de gestation inclusivement, des doses orales (par gavage) de 15, 40 ou 100 mg/kg/jour. Un autre groupe de 20 lapines, à qui on n'administrerait que l'excipient, a servi de groupe témoin. On a sacrifié les lapines au 30^e jour de gestation pour étudier les effets du médicament sur la fertilité et pour rechercher les éventuelles anomalies macroscopiques chez les fœtus.

Un retard proportionnel à la dose du gain de poids a été observé chez les mères pendant la période de traitement : au 20^e jour de gestation, le gain de poids des femelles des groupes recevant la dose faible, la dose intermédiaire et la dose élevée équivalait respectivement à 85 %, 68 % et 51 % des valeurs témoins.

Le processus de reproduction (nombre moyen de corps jaunes et d'implantations) n'a été affecté dans aucun des groupes de traitement. Dans le groupe recevant 15 mg/kg/jour, le taux de résorption était significativement supérieur à celui du groupe témoin (33,6 % d'implantations, comparativement à 12,6 %). Ce résultat pourrait cependant ne pas être lié au médicament puisque le nombre de résorptions dans les groupes recevant les doses les plus fortes est resté dans les limites des valeurs témoins et nettement inférieur à celui de ce groupe recevant 15 mg/kg. Dans le groupe recevant 100 mg/kg/jour, trois lapines ont avorté d'un total de 19 fœtus et deux d'entre elles ont eu une grave diarrhée avant d'avorter. Une femelle du groupe sous 15 mg/kg/jour ainsi qu'une femelle du groupe sous 40 mg/kg/jour ont avorté.

Un examen minutieux des fœtus, à la recherche d'anomalies squelettiques, a permis de faire les observations suivantes : chez un fœtus du groupe recevant 40 mg/kg/jour, le bulbe rachidien était absent; un fœtus du groupe recevant 15 mg/kg/jour et un autre du groupe recevant 40 mg/kg/jour présentaient une omphalocèle; et dans le groupe recevant 40 mg/kg/jour, quatre fœtus d'une même portée avaient un abdomen distendu et de la flatulence et un fœtus présentait une glossocèle. Parce qu'elles ont été peu fréquentes et qu'elles ne sont survenues qu'aux doses les plus faibles, on juge que ces malformations sont des manifestations spontanées.

4. Périnatalité chez le rat (voie orale)

Une étude de périnatalité a été menée sur trois groupes de 24 rates accouplées à qui on a administré, du 16^e jour de gestation jusqu'à la fin de la période d'allaitement (23^e jour), des doses orales (par gavage) de 30, 70 ou 150 mg/kg/jour. Un quatrième groupe de 24 rates, à qui on n'administrait que l'excipient, a servi de groupe témoin.

L'alopécie et la légère diarrhée passagère qu'on a observées chez un seul animal de chaque groupe, y compris le groupe témoin, n'ont pas été associées au traitement. Chez les femelles recevant 150 mg/kg/jour, le gain de poids a été légèrement retardé tout au long de la période de traitement. Aucune mort maternelle liée au médicament n'est survenue. Mis à part une légère augmentation non significative du taux de résorption chez les rates sous 150 mg/kg/jour, les paramètres de la reproduction n'ont pas été affectés par le traitement.

Dans tous les groupes de traitement, le gain de poids médian des rejetons F1 durant l'allaitement accusait un léger retard. Sous forte dose, le taux de survie des rejetons diminuait légèrement. Aucune anomalie macroscopique externe ou viscérale liée au traitement n'a été observée chez les rejetons morts ou vivants. Les tests évaluant le développement physique et fonctionnel des rejetons F1 n'ont donné de résultats statistiquement significatifs dans aucun des groupes de traitement.

BIBLIOGRAPHIE

Interactions médicamenteuses

1. Dingemans J. An update of recent moclobemide interaction data. *Int Clin Psychopharmacol* 1993; 7: 167-180.
2. Dingemans J, Kneer J, Wallnoefer A et coll. Pharmacokinetic pharmacodynamic interactions between two selective Monoamine oxidase inhibitors: moclobemide and selegiline. *Clinical Neuropharmacology* 1996; 19, No.5:399-414.
3. Korn A, Wagner B, Moritz E, et coll. Tyramine pressure sensitivity in healthy subjects during combined treatment with moclobemide and selegiline. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 49: 273-278

Pharmacodynamie

1. Amrein R, et coll. Interactions of moclobemide with concomitantly administered medication: evidence from pharmacological and clinical studies. *Psychopharmacology* 1992; 106: S24-31.
2. Gasic S, et coll. Cardiocirculatory effect of moclobemide (Ro 11-1163), a new reversible short-acting MAO-inhibitor with preferential type A inhibition, in healthy volunteers and depressive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 25: 173-7.
3. Korn A, et coll. Influence of moclobemide (Ro 11-1163) on the peripheral adrenergic system: interaction with tyramine and tricyclic antidepressants. Dans : Tipton KF, et coll. (éditeurs). *Monoamine oxidase and disease: prospects for therapy with reversible inhibitors*. Londres, Academic Press, 1984: 487-95.
4. Korn A, et coll. Tyramine pressor effect in man: studies with moclobemide, a novel, reversible monoamine oxidase inhibitor. *J Neural Transm* 1988; (suppl. 26): 57-71.
5. Mueller T, Gieschke R, Ziegler WH. Blood pressure response to tyramine - enriched meal before and during MAO-inhibition in man: influence of dosage regimen. *J Neural Transm* 1988; (suppl. 26): 105-14.

Pharmacocinétique

1. Gieschke R, Koerner J, Eggers H. Determination of the new monoamine oxidase inhibitor moclobemide and three of its metabolites in biological fluids by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1987; 420: 111-20.
2. Raaflaub J, Haefelfinger P, Trautmann KH. Single-dose pharmacokinetics of the

MAO-inhibitor moclobemide in man. *Arzneimittelforsch* 1984; 34: 80-2.

3. Schoerlin MP, et coll. Disposition kinetics of moclobemide, a monoamine oxidase-A enzyme inhibitor: single and multiple dosing in normal subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 395–404.
4. Schoerlin MP, et coll. Effect of food intake on the relative bioavailability of moclobemide (Ro-11-1163). *J Neural Transm* 1988; (suppl. 26): 115-21.
5. Schoerlin MP, et coll. The influence of renal insufficiency on the absorption and disposition of the monoamine oxidase-A inhibitor moclobemide. Dans : Aiache JM, et coll. (éditeurs). *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 3. Fribourg, s.n., 1987: 383-8.
6. Weisel FA, Raaflaub J, Kettler R. Pharmacokinetics of oral moclobemine in healthy human subjects and effects on MAO-activity in platelets and excretion of urine monoamine metabolites. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 28: 89–95.

Usage clinique

1. Casacchia M, et coll. A placebo-controlled study of the antidepressant activity of moclobemide, a new MAO-A inhibitor. *Pharmacopsychiatry* 1984; 17: 122-5.
2. Heinze G, Sanchez A. Overdose with moclobemide. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 438.
3. Larson JK, Holm P, Mikkelsen PL. Moclobemide and clomipramine in the treatment of depression: a randomized clinical trial. *Acta Psychiatr Scan* 1984; 70: 254-60.
4. Norman TR, et coll. A controlled study of a specific MAO-A reversible inhibitor (Ro 11-1163) and amitriptyline in depressive illness. *J Affect Dissord* 1985; 8: 29-35.
5. Stefanis CN, Alevizos BH, Papadimitriou GN. Controlled clinical study of moclobemide, (Ro 11-1163), a new MAO inhibitor, and desipramine in depressive patients. Dans : Tipton KF, et coll. (éditeurs). *Monoamine oxidase and disease: prospects for therapy with reversible inhibitors*. Londres, Academic Press, 1984: 377-92.
6. Monographie de Manerix[®] (moclobémide) en comprimés. Valeant Canada S.E.C.; numéro de contrôle : 187463; 18 novembre 2015.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**Pr MOCLOBEMIDE
(Moclobémide)**

Comprimés de 100 mg, 150 mg et 500 mg
Norme Apotex

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation pour la vente au Canada de MOCLOBEMIDE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne fournit pas tous les renseignements sur MOCLOBEMIDE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Pourquoi MOCLOBEMIDE est-il utilisé?

MOCLOBEMIDE est un médicament de prescription utilisé pour traiter les symptômes de la dépression chez les adultes âgés de plus 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 empêche le déséquilibre de certaines substances chimiques dans le cerveau en augmentant leur concentration. Cette action est à l'origine de l'activité antidépressive de MOCLOBEMIDE.

Contre-indications

- 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 noradréline [IRSN] ou un inhibiteur de la monoamine-oxydase [IMAO] classique).
- vous prenez actuellement de la sélégiline;
- 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);
- vous prenez actuellement du dextrométhorphan;
- vous souffrez de phéochromocytome (une tumeur des glandes surrénales).

Ingrédient médicinal

Moclobémide

Ingrédients non médicinaux

Chaque comprimé pelliculé de 100 mg ou de 150 mg contient les ingrédients non médicinaux suivants (par ordre alphabétique) : cire de carnauba, croscarmellose sodique, dextrates, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune, polydextrose, polyéthylène glycol (carbowax), silice colloïdale et stéarate de magnésium. Le comprimé de 100 mg contient aussi de l'oxyde de fer rouge.

Chaque comprimé pelliculé de 300 mg contient les ingrédients non médicinaux suivants (par ordre alphabétique) : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, méthylcellulose, polyéthylène glycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium. * Seul le comprimé de 150 mg contient de l'oxyde de fer.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Formes pharmaceutiques offertes

MOCLOBEMIDE est offert en comprimés pelliculés, biconvexes, à rainure unique de 100 mg (orange), de 150 mg (jaune pâle) et de 300 mg (blancs).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MOCLOBEMIDE ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans.

Apparition ou aggravation de troubles 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 vous arrive, ou si cela arrive aux personnes dont vous prenez soin (dans le cas où vous êtes un soignant ou un tuteur), consultez immédiatement votre médecin. Une observation étroite par un médecin est nécessaire dans une telle situation. Ne décidez pas par 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.

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 le nouveau-né

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

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.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser MOCLOBEMIDE 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 prenez TOUT autre médicament (sur ordonnance ou en vente libre), particulièrement la cimétidine, la mépéridine, la sélégiline, la thioridazine, le buspirone, la clomipramine, un anesthésique, un autre antidépresseur, un médicament pour traiter la tension artérielle, ou un médicament pour traiter certaines maladies mentales autres que la dépression;
- vous prévoyez prendre un médicament contre la toux et le rhume qui contient du dextrométhorphan ou un médicament contre les allergies;
- vous présentez des symptômes psychotiques ou vous prenez des antipsychotiques;
- vous serez sous anesthésie ou prenez/prenez des médicaments opioïdes contre la douleur;
- vous présentez toute autre maladie, y compris des antécédents de maladie hépatique ou rénale, de troubles de la glande thyroïde, de troubles cardiaques ou d'hypertension;
- vous êtes enceinte, vous prévoyez le devenir, ou vous allaitez;
- vous consommez régulièrement des drogues ou de l'alcool de manière excessive.

Ces renseignements aideront votre médecin à déterminer si vous devez prendre MOCLOBEMIDE et si des précautions supplémentaires s'imposent pendant votre traitement. Vous devez toujours consulter votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser un autre médicament pendant votre traitement par MOCLOBEMIDE.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

La liste suivante inclut certains des médicaments, mais pas tous, qui peuvent augmenter le risque d'effets secondaires pendant un traitement par MOCLOBEMIDE. Vous devez consulter votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre tout autre médicament (médicament sur ordonnance, en vente libre, naturel ou à base de plantes médicinales comme le millepertuis) avec MOCLOBEMIDE.

- alcool
- anesthésiques
- buspirone
- cimétidine
- clomipramine
- mépéridine
- sélégiline
- thioridazine
- 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

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Dose habituelle chez l'adulte

La dose de départ recommandée de MOCLOBEMIDE est de 300 mg/jour (un comprimé de 150 mg deux fois par jour). Votre médecin peut recommander une augmentation de la dose jusqu'à un maximum de 600 mg/jour (un comprimé de 300 mg deux fois par jour).

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.

Prenez les comprimés 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.

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.

Surdose

Si vous croyez avoir pris trop de MOCLOBEMIDE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Les signes et les symptômes d'une surdose de MOCLOBEMIDE comprennent :

les nausées, les vomissements, la somnolence, la confusion, l'empâtement de la parole, les troubles de la mémoire, une diminution des réflexes, l'agitation, une augmentation de la tension artérielle et des crises convulsives.

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.

EFFETS SECONDAIRES ET PROCÉDURES À SUIVRE

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

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.

Consultez votre médecin immédiatement si vous présentez une combinaison des symptômes suivants :

- mal de tête lancinant qui commence à l'arrière de la tête et irradie vers l'avant
- raideur au cou
- palpitations, fréquence cardiaque rapide ou lente

EFFETS SECONDAIRES IMPORTANTS : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une aide médicale
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Fréquent	Insomnie, étourdissements, nausées, mal de tête		✓	
Rare	Réaction allergique : éruption cutanée ou urticaire, difficulté à respirer, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
Inconnu	Battements de cœur rapides, intenses ou irréguliers			✓
	Battements de cœur lents		✓	
	Raideur au cou, mal de tête lancinant qui commence à l'arrière de la tête et irradie vers l'avant		✓	
	Changements dans la vision		✓	
	Diarrhée ou constipation		✓	
	Quantité insuffisante de sodium dans votre sang, caractérisée par la somnolence, la confusion ou des crises convulsives		✓	

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

	Sentiment de confusion ou de désorientation		✓	
Apparition ou aggravation de troubles émotionnels ou comportementaux	idées ou expression d'idées suicidaires ou de mort; idées ou expression d'idées de se faire du mal ou de faire du mal à autrui; tentative récente de se faire du mal		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de MOCLOBEMIDE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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.

Gardez MOCLOBEMIDE et tous les autres médicaments hors de la vue et de la portée des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- 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 courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la

santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec votre médecin, votre pharmacien ou un autre professionnel de la santé.

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé en communiquant avec le promoteur, AA Pharma Inc., au :

1-877-998-9097.

Ce feuillet a été rédigé par : AA Pharma Inc.

Date de révision : 20 septembre 2020