

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Aurorix 150

Aurorix 300

Wirkstoff: Moclobemid

2. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung der Arzneimittel

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Antidepressivum

3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil

1 Filmtablette Aurorix 150 enthält 150 mg Moclobemid.

1 Filmtablette Aurorix 300 enthält 300 mg Moclobemid.

3.3 Sonstige Bestandteile

Für Aurorix 150

Lactose-Monohydrat; Maisstärke; Macrogol; Povidon; Poly(O-2-hydroxypropyl, O-methyl)cellulose; Poly(O-carboxymethyl)amylopektin, Natriumsalz; Ethylcellulose; Magnesiumstearat (Ph.Eur.); Talkum; Titandioxid (E 171); Eisenoxidhydrat (E 172).

Für Aurorix 300

Lactose-Monohydrat; Maisstärke; Povidon K30; Poly(O-carboxymehtyl)stärke, Natriumsalz; Magnesiumstearat (Ph.Eur.); Poly(O-2-hydroxypropyl, O-methyl)cellulose; Ethylcellulose; Macrogol 6000; Talkum; Titandioxid (E 171).

4. Anwendungsgebiete

Medikamentös behandlungsbedürftige depressive Syndrome.

Aurorix wurde in klinischen Studien überwiegend geprüft an Patienten mit sog. „Major Depression“ nach DSM-III-R.

Soziale Phobie (im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts).

5. Gegenanzeigen

Aurorix darf nicht angewendet werden

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Moclobemid oder andere Bestandteile des Arzneimittels,
- bei Vorliegen akuter Verwirrheitszustände,
- bei Kindern, da ausreichende klinische Erfahrungen bei dieser Gruppe von Patienten noch nicht vorliegen,
- in Kombination mit Selegilin.

Theoretische pharmakologische Überlegungen lassen vermuten, dass MAO-Hemmer bei Patienten mit Thyreotoxikose oder Phäochromozytom hypertensive Reaktionen auslösen können. Da mit Moclobemid diesbezüglich bisher keine Erfahrungen vorliegen, ist Vorsicht bei der Anwendung von Moclobemid bei diesen Patienten geboten.

Eine Kombination von Aurorix mit serotoninerg wirksamen Arzneimitteln sollte nur mit entsprechender Vorsicht erfolgen.

Die gleichzeitige Gabe von Aurorix und Clomipramin sollte wegen des erhöhten Risikos schwerer Nebenwirkungen vermieden werden (siehe auch Abschnitt 7. „Wechselwirkungen mit anderen Mitteln“).

Die gleichzeitige Gabe von Aurorix und Dextromethorphan, das z. B. in Arzneimitteln zur Behandlung von Erkältungskrankheiten enthalten sein kann, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 7. „Wechselwirkungen mit anderen Mitteln“).

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit

Untersuchungen an Tieren haben keinerlei Hinweise auf Risiken für den Fetus ergeben. Erfahrungen einer Anwendung von Aurorix während der Schwangerschaft beim Menschen liegen aber noch nicht vor.

In die Muttermilch geht nur eine kleine Menge von Moclobemid über (ca. $\frac{1}{30}$ der körpergewichtskorrigierten Erwachsenen-dosis).

Insgesamt muss daher das Risiko einer Behandlung mit Aurorix in der Schwangerschaft und der Stillzeit gegen den erwarteten therapeutischen Nutzen sorgfältig abgewogen werden.

6. Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden beobachtet:

- Schlafstörungen,
- Agitation,
- Angstzustände,
- Erregung,
- Schwindel,
- Übelkeit,
- Kopfschmerzen,
- Parästhesien,
- Mundtrockenheit,
- Sehstörungen,
- gastrointestinale Beschwerden (z. B. Durchfall),
- Hautreaktionen (wie z. B. Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Hitzegefühl).

Ferner wurden in Einzelfällen Verwirrheitszustände festgestellt, die nach Absetzen der Therapie rasch verschwanden.

Vereinzelt wurde über das Auftreten erhöhter Leberenzymwerte, jedoch ohne klinische Folgeerscheinungen, berichtet.

Eine Exazerbation schizophrener Symptome bei der Behandlung von Patienten mit schizophrenen oder schizoaffectiven Psychosen ist möglich. Die Behandlung mit Langzeitneuroleptika sollte bei diesen Patienten nach Möglichkeit beibehalten werden.

Patienten mit Suizidneigung sollten zu Beginn der Behandlung eng überwacht werden.

Bei prädisponierten Patienten können Überempfindlichkeitsreaktionen mit Symptomen wie Hautausschlag, Ödeme oder Dyspnoe auftreten.

Ein vergleichsweise geringer Anstieg des Prolactinspiegels im Plasma kann vorkommen.

Hinweis für Verkehrsteilnehmer

Das Reaktionsvermögen wird in der Regel nicht beeinträchtigt. Insbesondere zu Beginn der Behandlung sollte jedoch aufmerksam auf individuelle Reaktionen geachtet werden.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Aurorix und Selegilin ist kontraindiziert.

In pharmakologischen Studien hat Aurorix nur ein geringfügiges Potenzial für Interaktionen mit Tyramin erkennen lassen. Im Gegensatz zur Therapie mit irreversiblen Monoaminoxidasehemmern sind unter Moclobemid auftretende Interaktionen mit tyraminreichen Nahrungsmitteln unter normalen Bedingungen und bei Einnahme des Präparates nach den Mahlzeiten klinisch ohne Bedeutung. Es wird jedoch vorsorglich geraten, auf die Einnahme größerer Mengen besonders tyraminreicher Nahrungsmittel (z. B. alter, sehr reifer Käse) zu verzichten.

Beim Tier verstärkt Moclobemid die Wirkung von Opiaten. Die Dosierung dieser Präparate muss deshalb gegebenenfalls angepasst werden. Eine Kombination mit Pethidin wird nicht empfohlen.

In Einzelfällen wurden nach gleichzeitiger Gabe von Aurorix und Dextromethorphan schwere zentralnervöse Störungen beobachtet. Deshalb wird die gleichzeitige Anwendung von Aurorix und Dextromethorphan, das z. B. in Arzneimitteln zur Behandlung von Erkältungskrankheiten enthalten sein kann, nicht empfohlen. Falls möglich, sollten Arzneimittel, die kein Dextromethorphan enthalten, gegeben werden.

Nach gleichzeitiger Gabe von Aurorix und serotoninerg wirksamen Arzneimitteln, wie z. B. Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Clomipramin, wurde in Einzelfällen von schweren Symptomen wie Hyperthermie, Verwirrtheit, Hyperreflexie und Myoklonus berichtet, die auf eine serotoninerge Überaktivität hinweisen. Wenn ein solcher Symptomenkomplex auftreten sollte, sollte der Patient ärztlich behandelt werden.

Cimetidin verzögert die Metabolisierung von Moclobemid. Die übliche Dosierung von Aurorix sollte daher bei Patienten, die Cimetidin einnehmen, auf die Hälfte bis auf ein Drittel reduziert werden (siehe auch Abschnitt 10. „Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben“).

Es besteht die Möglichkeit, dass die pharmakologische Wirkung von systemisch angewendeten sympathomimetischen Stoffen während einer gleichzeitigen Behandlung mit Aurorix verstärkt und verlängert werden kann.

Eine Umstellung von Aurorix auf trizyklische oder andere Antidepressiva ist bei entsprechender Vorsicht ohne Karenzperiode — d. h. von einem Tag auf den anderen — möglich.

Bei der Umstellung von anderen Antidepressiva auf Aurorix wird eine Auswaschphase empfohlen, deren Dauer von der Halbwertszeit des zuvor verabreichten Antidepressivums abhängt.

Nach Beendigung einer Behandlung mit selektiven Serotoninwiederaufnahme-Hemmern (SSRI) und vor Behandlungsbeginn mit Aurorix wird eine Auswaschphase von 4- bis 5facher Dauer der Halbwertszeit des Wirkstoffes und dessen aktiver Metaboliten empfohlen.

Bei Umstellung auf Aurorix sollte in der ersten Behandlungswoche eine Tagesdosis von 300 mg nicht überschritten werden.

8. Warnhinweise

Keine

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Depressive Syndrome:

Der empfohlene Dosierungsbereich für Aurorix liegt zwischen 300 mg und 600 mg Moclobemid (entsprechend 2 bis 4 Filmtabletten Aurorix 150 bzw. 1 bis 2 Filmtabletten Aurorix 300) täglich, wobei die Dosis im Allgemeinen auf zwei bis drei Gaben pro Tag jeweils nach den Mahlzeiten verteilt wird.

Die Initialdosis beträgt 300 mg Moclobemid (entsprechend 2 Filmtabletten Aurorix 150 bzw. 1 Filmtablette Aurorix 300) pro Tag, bei schweren Depressionen kann die Dosis bis auf 600 mg Moclobemid (entsprechend 4 Filmtabletten Aurorix 150 bzw. 2 Filmtabletten Aurorix 300) täglich erhöht werden.

Dosissteigerungen sollen nicht vor Ablauf der ersten Behandlungswoche vorgenommen werden, da bis zu diesem Zeitpunkt die Bioverfügbarkeit von Moclobemid zunimmt.

Soziale Phobie:

Die empfohlene Dosierung von Aurorix beträgt 600 mg Moclobemid (entsprechend 4 Filmtabletten Aurorix 150 bzw. 2 Filmtabletten Aurorix 300) täglich, verteilt auf zwei Gaben.

Die Behandlung sollte mit 300 mg Moclobemid (entsprechend 2 Filmtabletten Aurorix 150 bzw. 1 Filmtablette Aurorix 300) täglich begonnen werden und ab dem 4. Tag mit 600 mg Moclobemid (entsprechend 4 Filmtabletten Aurorix 150 bzw. 2 Filmtabletten Aurorix 300) täglich fortgesetzt werden.

Eine länger als drei Tage dauernde Gabe von 300 mg Moclobemid täglich wird nicht empfohlen, da die wirksame Tagesdosis 600 mg Moclobemid beträgt.

Hinweis:

Bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion ist keine besondere Anpassung der Dosis von Aurorix erforderlich.

Bei schweren Störungen des Leberstoffwechsels, z. B. infolge einer Lebererkrankung, oder bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die bestimmte Leberenzyme (mikrosomale Monooxygenase) in ihrer Aktivität hemmen (z. B. Cimetidin), sollte die Tagesdosis von Aurorix zum Erreichen der üblichen Plasmaspiegel auf die Hälfte bis auf ein Drittel vermindert werden (siehe auch Abschnitt 7. „Wechselwirkungen mit anderen Mitteln“).

Eine Umstellung von Aurorix auf trizyklische oder andere Antidepressiva ist bei entsprechender Vorsicht ohne Karenzperiode — d. h. von einem Tag auf den anderen — möglich.

Bei der Umstellung von anderen Antidepressiva auf Aurorix wird eine Auswaschphase empfohlen, deren Dauer von der Halbwertszeit des zuvor verabreichten Antidepressivums abhängt.

Nach Beendigung einer Behandlung mit selektiven Serotoninwiederaufnahme-Hemmern (SSRI) und vor Behandlungsbeginn mit Aurorix wird eine Auswaschphase von 4- bis 5facher Dauer der Halbwertszeit des Wirkstoffes und dessen aktiver Metaboliten empfohlen.

Bei Umstellung auf Aurorix sollte in der ersten Behandlungswoche eine Tagesdosis von 300 mg nicht überschritten werden.

11. Art und Dauer der Anwendung

Die Filmtabletten werden mit etwas Flüssigkeit nach den Mahlzeiten eingenommen.

Depressive Syndrome:

Die Behandlung sollte mindestens für 4 bis 6 Wochen beibehalten werden, um die volle Wirksamkeit des Arzneimittels beurteilen zu können.

Eine zeitliche Begrenzung der Anwendungsdauer ist nicht vorgesehen.

Soziale Phobie:

Die Behandlung mit 600 mg Moclobemid täglich sollte für 8 bis 12 Wochen beibehalten werden, um das Ansprechen auf das Arzneimittel beurteilen zu können.

Da es sich bei der Sozialen Phobie in der Regel um eine chronische Krankheit handelt, kann eine Langzeittherapie angezeigt sein. Studienergebnisse belegen die Wirksamkeit von Moclobemid auch bei Langzeitanwendung. Die Notwendigkeit der weiteren medikamentösen Behandlung sollte regelmäßig überprüft werden.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Die Behandlung sollte in erster Linie auf die Erhaltung der Vitalfunktion abzielen.

Eine Überdosierung von Moclobemid allein führt in der Regel zu leichten, reversiblen zentralnervösen Störungen und zu einer Reizung des Gastrointestinaltrakts.

Eine Mischintoxikation von Moclobemid mit weiteren Arzneimitteln (z. B. mit ZNS-aktiven Substanzen) kann, entsprechend deren Toxizität, lebensbedrohlich sein. Daher sollten diese Patienten stationär aufgenommen und eng überwacht werden.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Moclobemid, der Wirkstoff von Aurorix, ist ein Antidepressivum, welches das monoaminerge Neurotransmittersystem im Gehirn beeinflusst. Seine Wirkung kommt durch eine reversible Hemmung der Monoaminoxidase — und zwar vorzugsweise der Monoaminoxidase A — zustande. Dadurch wird die Metabolisierung von Noradrenalin, Dopamin und Serotonin

reduziert, was erhöhte extrazelluläre Konzentrationen dieser neuronalen Überträgerstoffe zur Folge hat. Als Ergebnis folgt eine gleichzeitig einsetzende Verbesserung von Stimmung und Antrieb.

Obwohl Aurorix keine sedierenden Eigenschaften aufweist, verbessert es die Schlafqualität im Laufe der Behandlung. Aurorix beeinträchtigt grundsätzlich das Reaktionsvermögen nicht.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität

Bei Untersuchungen zur akuten Toxizität wurden Werte für eine LD₅₀ nach oraler Verabreichung zwischen ca. 730 mg/kg (Maus) und 1300 mg/kg (Ratte) ermittelt. Dosen von mehr als 300 mg/kg führten beim Hund zu Erbrechen, Speichelfluss, Ataxie und Benommenheit.

Chronische Toxizität

In einer Studie zur chronischen Toxizität an Ratten über 18 Monate wurden bei Dosen von 10 mg/kg KG/Tag keine Nebenwirkungen, bei 50 mg und 250 mg/kg KG/Tag lediglich eine Abnahme des Körpergewichts sowie bei 250 mg/kg KG/Tag zudem leicht erhöhte Werte für die alkalische Phosphatase und GPT festgestellt. In den Studien zur chronischen Toxizität am Hund wurden keine für den Menschen relevanten Nebenwirkungen festgestellt.

Es ergaben sich keine Anhaltspunkte für eine etwaige Leber- und Kardiotoxizität.

Reproduktionstoxizität

Es ergaben sich im Tierversuch keine Anhaltspunkte für embryotoxische oder teratogene Wirkungen von Moclobemid.

In einem Versuch zur Fertilität bei Ratten wurde unter Aurorix weder bei den weiblichen noch bei den männlichen Tieren eine Beeinträchtigung der Reproduktionsparameter beobachtet. Die Untersuchung der fetalen und postnatalen Entwicklung ergab bis zu einer Dosis von 70 mg/kg/Tag keine Beeinträchtigung durch Aurorix. Nur bei einer Dosis von 100 bzw. 150 mg/kg/Tag wurde eine leichte Reduktion der Überlebensfähigkeit der Jungtiere beobachtet.

Mutagenität

In verschiedenen Versuchsanordnungen (Zellkulturen, Tierversuch) ergaben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial von Moclobemid.

Kanzerogenität

Im Tierversuch (Ratte/Maus) ergaben sich keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potenzial von Moclobemid.

13.3 Pharmakokinetik

Resorption

Nach oraler Gabe wird Moclobemid vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert.

Verteilung

Aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften wird Moclobemid im Körper sehr stark verteilt; das Verteilungsvolumen beträgt ca. 1,0 l/kg. Die Bindung an Plasmaproteine — hauptsächlich an Albumin — ist gering (ca. 50 %). Die Spitzenkonzentrationen des Präparates im Plasma stellen sich etwa eine Stunde nach Verabreichung ein. Für die 150-mg-Filmtablette wurde ein C_{max}-Wert von durchschnittlich 1466 ng/ml bei einer mittleren t_{max} von 0,9 Std. gemessen. Nach mehrfachen Gaben nimmt die Plasmakonzentration von Moclobemid während der ersten Behandlungswoche zu und stabilisiert sich anschließend. Nach Gabe von 3 x 100 mg pro Tag betragen die Blutspiegel im Fließgleichgewicht ca. 900 ng/ml. Bei Erhöhung der Tagesdosis steigt die Konzentration im Fließgleichgewicht überproportional an.

Metabolismus

Das Arzneimittel wird fast vollständig metabolisiert, bevor es ausgeschieden wird. Die Metabolisierung erfolgt weitgehend über oxidative Reaktionen am Morpholinteil des Moleküls. Pharmakologisch wirksame Abbauprodukte sind beim Menschen nur in sehr geringen Konzentrationen im Körperkreislauf vorhanden. Die Hauptmetaboliten im Plasma sind ein Lactat-Derivat und ein Stickstoffoxid-Derivat.

Moclobemid wird teilweise durch die polymorphen Isoenzyme CYP2C19 und CYP2D6 metabolisiert. Daher könnte der Metabolismus der Substanz bei genetisch bedingten oder Arzneimittel-induzierten langsamen Metabolisierern beeinflusst werden. Zwei Studien, die durchgeführt wurden, um den Einfluss dieser Effekte zu untersuchen, zeigen, dass diese auf-

grund der vielfältigen alternativen Metabolisierungswege therapeutisch nicht relevant sind und eine Dosierungsanpassung nicht notwendig erscheint.

Elimination

Moclobemid wird rasch aus dem Körper ausgeschieden.

Die Clearance (totale Blutclearance) wurde im Mittel auf ca. 20 bis 50 l/Std. geschätzt. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit beträgt bei Verabreichung von zweimal täglich 300 mg ca. 3 Stunden und liegt bei den meisten Patienten zwischen 2 bis 4 Stunden.

Weniger als 1 % einer Dosis wird unverändert durch die Nieren ausgeschieden. Die gebildeten Metaboliten werden renal eliminiert.

Pharmakokinetik bei besonderen Personengruppen:

Die Resorption und die Verteilungsparameter sind bei älteren Patienten unverändert.

Nierenerkrankungen verändern die Eliminationscharakteristika von Moclobemid nicht.

Bei fortgeschrittener Leberinsuffizienz ist der Metabolismus von Moclobemid vermindert (siehe Abschnitt 10. „Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben“).

13.4 Bioverfügbarkeit

Bei der ersten Leberpassage wird die systemisch verfügbare Dosisfraktion (Bioverfügbarkeit F) herabgesetzt. Diese Verminderung ist nach Einzeldosen (F: 60 %) ausgeprägter als nach Mehrfachverabreichungen (F: > 80 %).

14. Sonstige Hinweise

Keine

15. Dauer der Haltbarkeit

Aurorix 150 und Aurorix 300:

Wie in den Bezugsländern angegeben.

Nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfallsdatums soll das Präparat nicht mehr angewendet werden.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Aurorix 150, Filmtabletten (entspr. je 150 mg Moclobemid):

20 Filmtabletten

50 Filmtabletten

100 Filmtabletten

Anstaltspackungen

Aurorix 300, Filmtabletten (entspr. je 300 mg Moclobemid):

20 Filmtabletten

50 Filmtabletten

100 Filmtabletten

Anstaltspackungen

18. Stand der Information

Juli 2002

Mai 2003

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH
Am Gänslehen 4 - 6
83451 Piding
Tel.: 08651/704-0
Fax: 08651/704-324