

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**MOCLAMINE 150mg, comprimé pelliculé sécable**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Moclobémide ..... 150 mg

Excipients à effet notoire : lactose, sodium.

Ce médicament contient 1,62 mg de sodium par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

###### Posologie

La posologie initiale doit être adaptée individuellement dans la fourchette des doses recommandées, c'est-à-dire 300 à 450 mg par jour. Cette posologie sera éventuellement réévaluée après 3 semaines de traitement effectif à doses efficaces. La posologie d'entretien est comprise entre 300 à 600 mg par jour. Dans certains cas, une réduction de la dose journalière jusqu'à 150 mg est possible.

###### Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible.

###### Mode d'administration

La dose totale quotidienne doit être fractionnée en 2 ou 3 prises, en évitant des prises trop tardives dans la journée.

Les comprimés doivent être pris à la fin des repas.

###### Durée de traitement

Le traitement par antidépresseur est symptomatique.

Le traitement d'un épisode est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 mois) afin de prévenir les risques de rechute de l'épisode dépressif.

##### 4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Etats confusionnels aigus.
- Enfants de moins de 15 ans, en l'absence d'études.
- Allaitement.
- Association avec la péthidine, le tramadol, le dextrométhorphan, la sélégiline, le bupropion et les triptans suivants : le sumatriptan, le rizatriptan, l'almotriptan, le zolmitriptan (voir rubrique 4.5).

Contre-indications relatives :

- Association avec les antidépresseurs sérotoninergiques, le milnacipran, la venlafaxine, la sibutramine, le frovatriptan, le naratriptan, l'élétriptan (voir rubrique 4.5).

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### **Mises en garde spéciales**

Suicides/idées suicidaires ou aggravation clinique

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.

Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo. Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.

##### **Précautions d'emploi**

Insomnie ou nervosité en début de traitement peuvent justifier une diminution de la posologie ou un traitement transitoire symptomatique.

En cas de virage maniaque franc, le traitement par le moclobémide sera interrompu et, le plus souvent, un neuroleptique sédatif prescrit.

Bien qu'aucune interaction nette n'ait été mise en évidence avec l'alcool, la consommation en est déconseillée, comme avec tout médicament psychotrope.

En cas d'insuffisance hépatique, la posologie du moclobémide sera réduite du tiers ou de la moitié (voir rubrique 5.2).

Une surveillance plus fréquente de la pression artérielle est recommandée chez les patients traités par antihypertenseurs.

Les IMAO sélectifs A ne doivent pas être prescrits en même temps que les IMAO non sélectifs. Un temps de latence de 15 jours entre la fin d'un traitement par un IMAO non sélectif et le début du traitement par le moclobémide doit être respecté. A l'inverse, le relais du moclobémide par un IMAO non sélectif peut être entrepris 24 heures après son arrêt.

Lors d'un traitement par le moclobémide, une interaction avec des produits alimentaires riches en tyramine est sans conséquence clinique. Un régime restrictif n'est donc pas nécessaire. Il peut être toutefois préférable d'éviter chez les patients hypertendus les excès de produits riches en tyramine (certains fromages ou alcools type chianti, levure de bière, certaines bières).

Compte-tenu de l'activité désinhibitrice de ce produit, son emploi dans les psychoses schizophréniques et les psychoses schizo-affectives nécessite une surveillance particulière.

En l'absence de données, les patients porteurs d'un phéochromocytome ou d'une thyrotoxicose ne devront être mis sous moclobémide qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque.

(voir rubrique 5.2).

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

##### **Associations contre-indiquées**

- Sélégiline

Risque de poussée hypertensive, par perte de sélectivité sur la monoamine oxydase, notamment en cas d'alimentation riche en tyramine (fromage, bière...).

- Dextrométhorphan (par extrapolation à partir des IMAO non sélectifs)

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique\*.

- Péthidine, tramadol (par extrapolation à partir des IMAO non sélectifs)

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique\*.

- Triptans: almotriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan

Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire par addition d'effets sérotoninergiques (augmentation importante des concentrations de triptans).

Respecter un délai de 24 heures entre l'arrêt du moclobémide et l'instauration du traitement par des triptans.

\*Syndrome sérotoninergique :

Certains surdosages ou certains médicaments (lithium) peuvent donner lieu à un syndrome sérotoninergique justifiant l'arrêt immédiat du traitement.

Celui-ci se manifeste par l'apparition (éventuellement brutale) simultanée ou séquentielle, d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation voire entraîner le décès.

Ces symptômes peuvent être d'ordre :

- psychique (agitation, confusion, hypomanie),
- moteur (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité),
- végétatif (hypo- ou hypertension, tachycardie, frissons, sueurs, hyperthermie, éventuellement coma),
- digestif (diarrhée).

Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention de l'apparition de ce syndrome.

- Bupropion

Risque de crises hypertensives.

##### **Associations déconseillées**

- Naratriptan, frovatriptan, élétriptan

Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire.

- Antidépresseurs sérotoninergiques (purs : citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline ou mixtes : clomipramine, imipramine, amitriptyline)

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique\* (cf. supra).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.

- Antidépresseurs noradrénergiques-sérotoninergiques: milnacipran, venlafaxine

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique\* (cf. supra).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.

- Sibutramine

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique\* (cf. supra)

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.

#### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

- Sympathomimétiques alpha et bêta: dopamine, adrénaline, noradrénaline (par extrapolation à partir des IMAO non sélectifs)

Risque d'augmentation de l'action pressive.

A n'utiliser que sous contrôle médical strict.

- Cimétidine

Augmentation des concentrations plasmatiques de moclobémide, par diminution de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique avec adaptation éventuelle de la posologie de moclobémide.

- Millepertuis (voie orale) (inducteur enzymatique)

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique\* (cf. supra)

Surveillance clinique régulière.

- En l'absence de données disponibles à ce jour (études cliniques ou cas rapportés dans la littérature), l'existence d'une interaction entre le moclobémide et les amines sympathomimétiques alpha, notamment vasoconstrictrices, n'a pu être évaluée, contrairement à l'interaction, cliniquement documentée, entre les IMAO non sélectifs et ces produits. Il convient par conséquent d'être prudent en ce qui concerne leur association avec le moclobémide, si celle-ci s'avère nécessaire. En outre, ces médicaments sont délivrés le plus souvent sans ordonnance, et donc éventuellement ignorés du prescripteur ; dans ce cas, prévenir le patient qu'en cas de besoin réel de médicaments de ce type, il importe d'en respecter strictement la posologie (même s'il s'agit d'un vasoconstricteur administré par voie nasale).

- L'existence d'une interaction avec le lithium n'est pas cliniquement documentée à ce jour. En l'absence de données, la prudence est recommandée

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse et si possible en monothérapie.

Les données animales sont rassurantes mais les données cliniques sont encore insuffisantes.

Compte tenu de ces données, il est préférable d'éviter d'utiliser le moclobémide au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. S'il s'avère indispensable d'instaurer ou de maintenir un traitement par moclobémide au cours de la grossesse, tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, du profil pharmacologique de la molécule.

##### **Allaitement**

Les données disponibles ont montré le passage du moclobémide dans le lait maternel (5% de la dose administrée). En conséquence, l'allaitement est contre-indiqué.

#### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Comme avec tout psychotrope, les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines doivent être avertis des risques éventuels attachés à l'emploi de ce type de médicament.

#### **4.8. Effets indésirables**

Les effets indésirables observés durant le traitement par le moclobémide sont surtout notés durant la première voire les deux premières semaines du traitement et s'estompent par la suite, parallèlement à l'amélioration de l'épisode dépressif.

Ont été retrouvés des troubles du sommeil, agitation, anxiété, irritabilité, vertiges, nausées, céphalées, paresthésie, sécheresse de la bouche, troubles gastro-intestinaux, réactions cutanées (rash, prurit, urticaires).

Il a été rarement rapporté une élévation des enzymes hépatiques.

Beaucoup plus rarement et en association : syndrome sérotoninergique.

Dans de très rares cas, des états confusionnels ont été observés, qui ont disparu rapidement à l'arrêt du traitement.

Par ailleurs, certains effets indésirables sont liés à la nature même de la maladie dépressive :

- levée de l'inhibition psychomotrice, avec risque suicidaire ;
- inversion de l'humeur avec apparition d'épisodes maniaques ;
- réactivation d'un délire chez les sujets psychotiques ;
- manifestations paroxystiques d'angoisse.

Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par MOCLAMINE ou peu après son arrêt (voir rubrique 4.4).

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

### **4.9. Surdosage**

Un surdosage au moclobémide seul, entraîne généralement des effets réversibles et sans gravité sur le SNC et des troubles gastro-intestinaux.

Dans les rares cas rapportés, on a observé : agitation, agressivité et troubles du comportement.

Etant donné la possibilité d'une intoxication associant d'autres psychotropes et pouvant menacer le pronostic vital, une surveillance et un traitement approprié seront effectués en milieu hospitalier.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : INHIBITEUR SELECTIF DE LA MONOAMINE OXYDASE, code ATC : N06AG02.**

#### **Mécanisme d'action**

Le moclobémide est un antidépresseur agissant par inhibition préférentielle et réversible de la monoamine-oxydase (MAO) de type A.

Cette inhibition se traduit par une augmentation de la concentration des médiateurs mono-aminergiques cérébraux. En effet, par ce mécanisme, le moclobémide diminue le catabolisme de la noradrénaline, de la sérotonine et, à moindre degré, de la dopamine ; l'inhibition de la MAO chez l'homme est pharmacologiquement active pendant 14 à 16 heures et totalement résolutive à 24 heures, dans les conditions habituelles de traitement (3 fois par jour).

L'activité du moclobémide apparaît en clinique au cours de la première semaine de traitement.

### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

#### **Absorption**

Après administration orale, l'absorption est rapide et complète. La Cmax obtenue après une dose unique de 150 mg par voie orale est d'environ 1260 ng/ml. Elle est atteinte en une heure.

Le moclobémide subit un effet de premier passage hépatique. Sa biodisponibilité absolue est d'environ 60 % après prise unique. Tandis qu'elle est supérieure à 80 % après prise répétée en raison de la saturation de l'effet de premier passage hépatique. Ainsi, l'état d'équilibre est atteint environ une semaine après l'instauration du traitement. Les concentrations minimales à l'état d'équilibre sont de l'ordre de 740 ng/ml et les Cmax de 2240 ng/ml à la dose de 150 mg 3 fois par jour.

### **Distribution**

Le moclobémide diffuse largement dans l'organisme. Le volume apparent de distribution est d'environ 1l/kg. Au niveau plasmatique, le moclobémide se lie faiblement aux protéines circulantes, (environ 50 %) essentiellement à l'albumine.

### **Biotransformation**

Le moclobémide est presque entièrement métabolisé. Il subit un métabolisme principalement oxydatif : deux métabolites principaux sont retrouvés au niveau du sang. Un dérivé lactame inactif et majoritaire et un métabolite N-oxyde, actif. Le taux circulant de ce dernier métabolite représente environ 20 % du total des dérivés du moclobémide.

### **Élimination**

La clairance plasmatique est de 20 à 50 l/h. Les métabolites formés sont excrétés essentiellement par voie rénale. Moins de 1% de la dose administrée est éliminée sous forme inchangée.

A l'état d'équilibre, la demi-vie observée est de 2 à 4 heures.

### **Groupes à risque**

- Chez le sujet âgé, les paramètres pharmacocinétiques du moclobémide ne sont pas modifiés par rapport au sujet sain jeune.
- Chez l'insuffisant rénal, les caractéristiques d'élimination ne sont pas modifiées.
- Chez l'insuffisant hépatique, le métabolisme du moclobémide étant diminué, la posologie devra être réduite.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Sans objet.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Corps du comprimé : lactose, amidon de maïs, povidone K30, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium.

Pelliculage : hypromellose, talc, dioxyde de titane, macrogol 6000, éthylcellulose, oxyde de fer jaune (E172).

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

5 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium), boîte de 30 ou 100.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**BIOCODEX**

7 AVENUE GALLIENI

94250 GENTILLY

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- CIP 333 249-3 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)
- CIP 333 250-1 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 12 septembre 1990

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

20 octobre 2020

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I