

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-MOCLOBEMIDE

(moclobémide)

Comprimés pelliculés de 100 mg, 150 mg et 300 mg

Norme Teva

Antidépresseur

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de révision :
Le 1^{er} juin 2016

N° de contrôle de la présentation : 194672

PrTEVA-MOCLOBEMIDE

(moclobémide)

Comprimés pelliculés de 100 mg, 150 mg et 300 mg

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

Les MAO sont présentement sous-classées en 2 types, A et B, qui diffèrent du point de vue de la spécificité des substrats. Le moclobémide inhibe de préférence la MAO-A. Une dose de 300 mg permet d'inhiber environ 80 % de la MAO-A et de 20 à 30 % de la MAO-B. On estime que l'inhibition de la MAO-A est brève (24 heures au maximum) et réversible.

PHARMACOCINÉTIQUE

Sujets volontaires

Observations d'ordre général : Après l'administration par voie orale, 98 % de la dose de moclobémide a été absorbée à partir des voies gastro-intestinales. En raison de l'effet de premier passage hépatique, la biodisponibilité absolue a été d'environ 55 % après l'administration de doses uniques, mais de 90 % après des doses multiples. Le volume apparent de distribution a été d'environ 1,2 L/kg, indiquant une distribution importante dans les tissus.

Le moclobémide subit un métabolisme considérable, issu principalement de réactions oxydatives touchant la fraction morpholine de la molécule. En effet, si tant est que 95 % de la dose administrée est excrétée dans l'urine, seulement 1 % de celle-ci demeure intacte. Les métabolites actifs récupérés *in vitro* ou chez les animaux de laboratoire ne sont, chez l'homme, présents qu'en très faibles concentrations dans la grande circulation. Le moclobémide se lie dans une proportion de 50 % aux protéines plasmatiques, à l'albumine surtout. La présence de nourriture dans les voies digestives réduit la vitesse de l'absorption du moclobémide, mais non son ampleur.

Dose unique : Suite à l'administration d'une dose orale unique de 100 mg de moclobémide à des sujets en bonne santé, les concentrations plasmatiques de pointe variaient entre 488 ng/mL et 1450 ng/mL (C_{max} moyenne : 849 ng/mL) et ont été atteintes en 0,5 à 3,5 heures (T_{max} moyen : 49 min). La demi-vie d'élimination a été de 1,5 heure. Jusqu'aux doses de 200 mg, la

pharmacocinétique du moclobémide a été linéaire. Avec des doses plus élevées, on a observé des paramètres pharmacocinétiques non linéaires. À des doses de 400 mg à 1200 mg, les concentrations plasmatiques maximales ont augmenté et la clairance a diminué de façon non proportionnelle à la dose. L'augmentation des doses a également prolongé la demi-vie d'élimination.

Doses multiples : Au cours de la deuxième semaine d'un schéma thérapeutique basé sur 100 mg, 3 fois/jour, chez des sujets en bonne santé, les concentrations minimales de moclobémide en état d'équilibre dynamique variaient de 114 ng/mL à 517 ng/mL. Une augmentation de la dose à 150 mg, 3 fois/jour, a entraîné une augmentation plus que proportionnelle des concentrations minimales en état d'équilibre, à savoir des concentrations variant entre 346 ng/mL et 1828 ng/mL.

Patients

Insuffisance hépatique, dose unique : Chez les patients atteints de cirrhose du foie, l'administration d'une dose unique de 100 mg de moclobémide a environ triplé la concentration plasmatique maximale (C_{max} : 1607 ng/mL) et la demi-vie d'élimination ($t_{1/2\beta}$: 4 h), alors que la clairance a été réduite à environ un quart de sa valeur chez les sujets en bonne santé (Cl : 337 mL/min).

Insuffisance rénale, dose unique : Chez les insuffisants rénaux, l'administration d'une dose unique de 100 mg de moclobémide n'a pas modifié de façon appréciable la pharmacocinétique du médicament, à part une augmentation du temps d'absorption.

Patients âgés, dose unique et doses multiples : À la suite de l'administration de 100 mg de moclobémide, 3 fois/jour, à des sujets âgés (65 à 77 ans), les C_{max} et les ASC (aires sous la courbe) ont été légèrement plus élevés que chez les sujets jeunes (21 à 34 ans), à savoir 1498 par rapport à 950 ng/mL et 5571 par rapport à 3102 ng·h/mL, respectivement. Chez les personnes âgées, le taux de clairance a été réduit (19,7 par rapport à 32,3 L/h).

Patients à métabolisme lent : Étant donné que le moclobémide est métabolisé en partie par des isoenzymes polymorphes (CYP2C19 et CYP2D6), les taux sanguins peuvent être différents chez les personnes dont le métabolisme est génétiquement lent, ou lent en raison de traitement pharmacologique. Environ 2 % de la population de race blanche et 15 % de la population asiatique peuvent génétiquement avoir un phénotype de métabolisme lent pour ce qui est du métabolisme hépatique oxydatif. On a observé que pour une même dose de moclobémide, l'aire sous la courbe (ASC) était d'environ 1,5 fois plus élevé chez ces patients par rapport aux sujets dont le métabolisme hépatique oxydatif est important. Cette hausse se situe à l'intérieur des limites normales de variation (jusqu'à deux fois) typiquement observées chez ces patients.

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux préparations de moclobémide en comprimés de 100 mg — TEVA-MOCLOBEMIDE et MANERIX[®] — mesurés dans le cadre d’une étude de biodisponibilité dans laquelle 18 volontaires de sexe masculin en bonne santé, non fumeurs et à jeun ont reçu tour à tour une dose unique de chacun des médicaments.

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES OBTENUES DANS LE CADRE D’UNE ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

MOCLOBÉMIDE				
(1 × 100 mg)				
D’après les données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
	Teva-Moclobemide	Manerix [®] *	Rapport des moyennes géométriques	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	1365,23 1504,60 (42,25)	1393,96 1491,85 (35,97)	98	92 - 104
ASC _I (ng•h/mL)	1486,16 1602,14 (39,21)	1504,24 1595,73 (34,13)	99	94 - 104
C _{max} (ng/mL)	451,36 485,16 (34,79)	460,34 481,36 (29,73)	98	90 - 107
t _{max} ** (h)	1,96 (0,87)	1,61 (0,67)		
t _{1/2} ** (h)	1,68 (0,48)	1,67 (0,36)		

* MANERIX[®] est fabriqué par Hoffmann-La Roche, Canada.

** Les paramètres t_{max} et t_{1/2} sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique (écart type).

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux préparations de moclobémide en comprimés de 150 mg — TEVA-MOCLOBEMIDE et MANERIX[®] — mesurés dans le cadre d’une étude de biodisponibilité dans laquelle 18 volontaires de sexe masculin en bonne santé, non fumeurs et à jeun ont reçu tour à tour une dose unique de chacun des médicaments.

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES OBTENUES DANS LE CADRE D’UNE ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

MOCLOBÉMIDE				
(1 × 150 mg)				
D’après les données mesurées				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (% CV)				
	Teva-Moclobemide	Manerix [®] *	Rapport des moyennes géométriques	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	2564,88 3046,40 (62,66)	2430,07 2922,56 (62,96)	106	100 - 112
ASC _I (ng•h/mL)	2684,61 3165,02 (61,92)	2532,70 3019,48 (62,36)	106	100 - 112
C _{max} (ng/mL)	798,58 865,73 (37,68)	727,03 804,24 (40,80)	110	101 - 120
t _{max} ** (h)	1,98 (0,77)	2,07 (0,83)		
t _{1/2} ** (h)	1,82 (0,67)	1,75 (0,62)		

* MANERIX[®] est fabriqué par Hoffmann-La Roche, Canada.

** Les paramètres t_{max} et t_{1/2} sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique (écart type).

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux préparations de moclobémide en comprimés de 300 mg — TEVA-MOCLOBEMIDE et MANERIX[®] — mesurés dans le cadre d’une étude de biodisponibilité dans laquelle 16 volontaires de sexe masculin en bonne santé, non fumeurs et à jeun ont reçu tour à tour une dose unique de chacun des médicaments.

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES OBTENUES DANS LE CADRE D’UNE ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

MOCLOBÉMIDE				
(1 × 300 mg)				
D’après les données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
	Teva-Moclobemide	Manerix ^{®*}	Rapport des moyennes géométriques	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	7051,2 7712,7 (41)	7192,9 7784,0 (40)	98	94 - 105
ASC _I (ng•h/mL)	7201,9 7879,1 (41)	7354,0 7971,8 (41)	98	94 - 105
C _{max} (ng/mL)	1850,2 1950,7 (34)	1992,5 2042,2 (22)	93	81 - 107
t _{max} ** (h)	1,51 (0,66)	1,57 (0,91)		
t _{1/2} ** (h)	2,13 (0,61)	2,20 (0,66)		

* MANERIX[®] est fabriqué par Hoffmann-La Roche, Canada.

** Les paramètres t_{max} et t_{1/2} sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique (écart type).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

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

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du moclobémide n'ayant pas été établies chez les enfants, l'emploi de ce médicament n'est pas recommandé dans cette population.

CONTRE-INDICATIONS

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

- Hypersensibilité connue au médicament ou aux ingrédients de la préparation. Comme pour tout composé exogène, on doit envisager la possibilité d'une réaction d'hypersensibilité chez les patients sensibles.
- État de confusion aigu.
- Administration en concomitance avec des antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques (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 norépinéphrine (IRSN) ou des inhibiteurs classiques de la monoamine-oxydase (IMAO) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Autres antidépresseurs).
- En association avec la sélégiline (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- En association avec la mépéridine. Bien que l'expérience sur l'emploi concomitant de moclobémide et de narcotiques soit limitée, des décès sont survenus chez des patients ayant reçu en concomitance un IMAO classique et de la mépéridine (péthidine).
- En concomitance avec la thioridazine (voir PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- En concomitance avec le dextrométhorphan (contenu dans plusieurs produits de marque contre la toux).
- En association avec le bupropion.
- En association avec les triptans.
- En association avec le tramadol.

MISES EN GARDE

Association potentielle avec des changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation

On ignore si l'emploi d'antidépresseurs d'ancienne génération (p. ex. le moclobémide) chez les enfants ou les adultes est associé à une augmentation du risque d'idéation et de comportements suicidaires, mais en ce qui a trait aux ISRS et autres antidépresseurs de nouvelle génération, une analyse récente des données provenant d'essais cliniques sur l'innocuité montre que ces agents pourraient être davantage associés à des changements comportementaux et émotionnels que le placebo, changements qui incluent une augmentation du risque d'idéation et de comportements suicidaires. On recommande donc d'exercer une surveillance clinique rigoureuse chez tout patient qui reçoit un antidépresseur quelconque, afin de déceler les signes d'idéation suicidaire ainsi que tout autre signe témoignant d'un risque de comportement suicidaire. Les variations émotionnelles et comportementales doivent également être surveillées.

PRÉCAUTIONS

Généralités

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

Amoindrissement des facultés

On doit aviser les patients de ne pas conduire un véhicule automobile ou de ne pas effectuer des tâches nécessitant de la vigilance tant qu'on n'a pas établi l'effet du TEVA-MOCLOBEMIDE sur leur organisme.

Grossesse

L'innocuité du médicament en cas de grossesse n'ayant pas été établie, l'emploi de TEVA-MOCLOBEMIDE chez la femme enceinte n'est pas recommandé à moins que, de l'avis du médecin, les avantages prévus pour la patiente l'emportent nettement sur les risques possibles pour le fœtus.

Allaitement

Les données cliniques suggèrent que des petites quantités de moclobémide sont excrétées dans le lait maternel. TEVA-MOCLOBEMIDE n'est donc pas recommandé pour les femmes qui allaitent, à moins que les avantages prévus l'emportent sur les risques possibles pour le nourrisson.

Glaucome à angle fermé

Comme les autres antidépresseurs, TEVA-MOCLOBEMIDE peut causer une mydriase pouvant déclencher un glaucome aigu à angle fermé chez le patient dont les angles oculaires sont étroits.

Les fournisseurs de soins de santé doivent donc aviser les patients qu'ils doivent obtenir immédiatement une attention médicale si une douleur oculaire, des changements visuels, ou de l'œdème et des rougeurs aux yeux ou autour des yeux devaient survenir.

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave, la posologie quotidienne du TEVA-MOCLOBEMIDE doit être réduite à un tiers ou à la moitié de la dose habituelle (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale

Les données pharmacocinétiques recueillies après l'administration de doses uniques de moclobémide suggèrent que des ajustements posologiques ne sont pas toujours requis chez les insuffisants rénaux (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). Toutefois, comme aucune étude n'a été réalisée avec des doses multiples de moclobémide auprès d'insuffisants rénaux, on doit utiliser ce médicament avec précaution chez ces patients. Chez des volontaires en bonne santé, la biodisponibilité absolue double presque après des doses multiples par comparaison avec la situation après une dose unique.

Thioridazine

Une étude sur l'inhibition potentielle du CYP2D6 par le moclobémide a conclu que cet agent peut modifier la pharmacocinétique des médicaments (comme la thioridazine) dont le métabolisme dépend principalement de cette isoenzyme du cytochrome P₄₅₀. L'administration de thioridazine entraîne une prolongation dose-dépendante de l'intervalle QTc, ce qui peut causer de sérieuses arythmies ventriculaires, notamment des torsades de pointes, ainsi que le décès. L'effet inhibiteur du moclobémide sur le métabolisme de la thioridazine pourrait faire augmenter ce risque (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Sélégiline

Selon certaines études, l'effet de l'administration concomitante de moclobémide et de sélégiline sur la sensibilité à la tyramine est plus qu'additif, mais le facteur d'augmentation varie d'une personne à l'autre. On s'attendait à ce que la tyramine orale potentialisât encore plus cet effet, aussi a-t-on conclu que la consommation d'aliments contenant de la tyramine devait être exclue. Or dans la vie de tous les jours, il est virtuellement impossible de s'abstenir complètement d'aliments contenant de la tyramine. En outre, compte tenu du fait que l'augmentation de la sensibilité à la tyramine varie d'une personne à l'autre, il n'est pas possible de recommander une quantité spécifique que les patients pourraient tolérer malgré tout. Par conséquent, l'administration concomitante de moclobémide et de sélégiline est contre-indiquée.

Linézolide

Le linézolide est un inhibiteur non sélectif et réversible de la monoamine-oxydase dont l'emploi en association avec le moclobémide est contre-indiqué.

Cimétidine

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

En cas d'administration conjointe de moclobémide et de cimétidine, il peut s'avérer nécessaire de réduire de moitié la posologie du moclobémide.

Triptans

Indiqués pour le traitement de la migraine, les triptans sont de puissants agonistes des récepteurs de la sérotonine qui sont généralement métabolisés par les monoamine-oxydases (MAO) et diverses enzymes du cytochrome P₄₅₀. L'utilisation concomitante de moclobémide et d'un triptan peut entraîner une exposition potentiellement dangereuse au triptan en question ou à son métabolite actif. En raison donc de cette possibilité, l'administration concomitante de triptans et de moclobémide est contre-indiquée (voir Contre-indications).

Trimipramine et maprotiline

L'utilisation concomitante de moclobémide et de trimipramine ou de maprotiline peut entraîner une augmentation de leurs concentrations plasmatiques. Or comme la trimipramine et la maprotiline sont des inhibiteurs non sélectifs du recaptage des monoamines, la hausse de leurs concentrations plasmatiques pourrait produire une augmentation des monoamines à un niveau susceptible de causer des effets indésirables graves (p. ex. un syndrome sérotoninergique). Pour cette raison, l'administration concomitante de moclobémide et de trimipramine ou de maprotiline est contre-indiquée.

Tyramine

Au cours d'études réalisées avec la dose maximale recommandée de moclobémide de 600 mg/jour, la dose moyenne de tyramine requise pour produire une augmentation de 30 mm Hg de la pression systolique a été de 148 ± 50 mg (76 – 200 mg) quand le moclobémide était administré immédiatement après la prise de tyramine. La dose-seuil moyenne de tyramine tombait à 84 ± 23 mg (54 – 112 mg) lorsque le moclobémide était administré 1 heure avant la tyramine. Ces observations indiquent que la potentialisation de la tyramine peut être réduite en administrant le moclobémide après, plutôt qu'avant, un repas riche en tyramine. L'expérience auprès de patients ayant pris du moclobémide avant les repas est limitée. La plupart des essais cliniques spécifiaient que le médicament devait être pris immédiatement après les repas. On doit donc aviser les patients de prendre le moclobémide immédiatement après les repas.

Le traitement par le moclobémide ne requiert pas de restrictions alimentaires spéciales. Des études cliniques ont démontré que jusqu'à 100 mg de tyramine peuvent être ingérés au cours du traitement par le moclobémide à raison de 600 mg/jour, lorsque le moclobémide est pris après les repas. Cette quantité de tyramine (100 mg) correspond à 1000 à 2000 g de fromage doux ou à 200 g de fromage fort, ou à 70 g d'extrait de levure de type * Marmite +.

Comme mesure de sécurité, on insistera auprès des patients pour qu'ils signalent immédiatement au médecin l'apparition subite d'un ou plusieurs des symptômes suivants : maux de tête

occipitaux, palpitations, raideur de la nuque, tachycardie ou bradycardie, ou tout autre nouveau symptôme atypique ou inhabituel.

Autres antidépresseurs

Emploi concomitant : Les études cliniques sur les interactions entre le moclobémide et un antidépresseur tricyclique (clomipramine) ont indiqué la survenue de réactions indésirables graves (voir CONTRE-INDICATIONS). Les données portant sur les autres antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques sont limitées. L'utilisation concomitante de moclobémide et d'antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques est donc contre-indiquée.

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

Emploi séquentiel : Le traitement par un antidépresseur tricyclique peut être amorcé après l'arrêt du traitement par le moclobémide et une brève période d'épuration d'au moins 2 jours.

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

Prozac : Prozac (fluoxétine) représente l'exception à la règle; dans ce cas, on doit prévoir au moins 5 semaines entre l'arrêt du traitement par la fluoxétine et le début du traitement par le moclobémide.

Médicaments métabolisés par le CYP2C19

L'administration concomitante de médicaments métabolisés par le CYP2C19 commande la prudence, car le moclobémide est un inhibiteur de cette enzyme. Les concentrations plasmatiques de ces médicaments (p. ex. les inhibiteurs de la pompe à protons [IPP], certains antiépileptiques ainsi que d'autres substrats du CYP2C19) peuvent augmenter en cas d'administration concomitante de moclobémide. Chez les personnes qui métabolisent abondamment les substrats du CYP2C19, l'administration d'oméprazole, un IPP, a fait doubler l'ACS du moclobémide. Similairement, le moclobémide inhibe le métabolisme de l'oméprazole chez les personnes qui métabolisent abondamment les substrats du CYP2C19, faisant ainsi doubler l'exposition à l'oméprazole.

Buspirone

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

Antipsychotiques

Chez les patients déprimés atteints de troubles schizophréniques ou schizo-affectifs, les symptômes psychotiques peuvent être exacerbés par l'administration de moclobémide. Comme l'expérience est limitée sur l'emploi concomitant de moclobémide et d'agents antipsychotiques, on doit surveiller attentivement les patients qui reçoivent un tel traitement concomitant.

Thioridazine

Une étude sur l'inhibition potentielle du CYP2D6 par le moclobémide a conclu que cet agent peut modifier la pharmacocinétique des médicaments (comme la thioridazine) dont le métabolisme dépend principalement de cette isoenzyme du cytochrome P₄₅₀. L'administration de thioridazine entraîne une prolongation dose-dépendante de l'intervalle QTc, ce qui peut causer de sérieuses arythmies ventriculaires, notamment des torsades de pointes, ainsi que le décès. L'effet inhibiteur du moclobémide sur le métabolisme de la thioridazine pourrait faire augmenter ce risque (voir CONTRE-INDICATIONS).

Alcool

On doit éviter la consommation excessive d'alcool. Les études sur l'interaction avec l'alcool ont été réalisées avec des taux d'alcool dans le sang de 0,05 %. Toutefois, on n'a réalisé aucune étude avec des taux d'alcool dans le sang légalement considérés comme indiquant une intoxication.

Agents anesthésiques

Comme on ne dispose pas de données sur l'emploi du moclobémide chez les patients anesthésiés, se basant sur son action réversible et sa courte demi-vie d'élimination (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), on doit arrêter l'administration du moclobémide au moins deux jours avant l'administration d'anesthésiques, surtout dans les cas d'anesthésie rachidienne ou locale comportant de l'épinéphrine.

Chez l'animal, le moclobémide potentialise les effets des opiacés. L'administration de moclobémide en association avec de la mépéridine (péthidine) n'est pas recommandée (voir CONTRE-INDICATIONS). Les autres analgésiques opioïdes doivent être utilisés avec extrême prudence, voire pas du tout et, le cas échéant, il pourrait être nécessaire d'en ajuster la posologie.

Sympathomimétiques

Après l'administration orale de doses multiples de moclobémide (600 mg/jour, au total), l'augmentation de la pression systolique due à la phényléphrine administrée par voie intraveineuse a été potentialisée (1,6 fois). On doit donc recommander aux patients d'éviter l'emploi concomitant des amines sympathomimétiques (comme les composés du type amphétamine et éphédrine de nombreux produits contre le rhume ou le rhume des foins, ou pour la réduction pondérale), en attendant que des études complémentaires soient réalisées.

Dextrométhorphan

Le moclobémide ne doit pas être administré en concomitance avec du dextrométhorphan, car des cas isolés de manifestations indésirables graves touchant le système nerveux central ont été signalés par suite de l'administration concomitante de ces deux agents (voir CONTRE-INDICATIONS).

Antihypertenseurs

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Le tableau qui suit présente les manifestations indésirables signalées pendant les essais cliniques portant sur 1922 patients recevant entre 50 et 600 mg/jour de moclobémide pour le traitement de troubles dépressifs. L'expérience limitée auprès de 60 patients recevant 601 à 750 mg/jour de moclobémide permet de penser que l'incidence des manifestations indésirables pourrait augmenter à des doses plus élevées.

Manifestations cliniques indésirables >1%

Systèmes	Manifestations indésirables	%	
		Moclobémide (n = 1922)	Placebo (n = 271)
SNC	maux de tête, pression intracrânienne	8,0	11,1
	insomnie, troubles du sommeil	7,3	4,8
	étourdissements	5,1	8,1
	tremblements	5,0	3,0
	augmentation de l'agitation	4,5	2,6
	instabilité motrice, nervosité	4,1	2,6
	endormissement, somnolence	3,7	5,5
	fatigue, sédation	3,0	4,1
	augmentation de l'anxiété, état anxieux aigu	2,8	2,2
	faiblesse ou évanouissement	1,2	1,8
Appareil digestif	nausées	5,2	4,8
	constipation	3,9	3,3
	douleurs gastro-intestinales, gêne épigastrique	2,3	2,6
	malaise	1,9	1,1
	diarrhée	1,8	1,1
	sensation de plénitude abdominale, douleurs abdominales	1,6	1,5
	vomissements	1,6	0,4
Appareil cardiovasculaire	tachycardie, palpitations	3,8	3,3
	hypotension	3,0	0,4
	hypotension orthostatique réactionnelle	2,3	3,3
Réactions anticholinergiques	sécheresse de la bouche	9,2	10,7
Réactions diverses	transpiration	2,4	2,2
	vue brouillée	1,8	1,1
	augmentation/perte de l'appétit	1,3	1,8

Autres manifestations cliniques indésirables de fréquence < 1 % signalées dans les études cliniques ou dans les comptes rendus de pharmacovigilance :

Manifestations psychiatriques

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

Des cas d'idéation et de comportements suicidaires ont été signalés pendant le traitement ou peu

après son interruption chez des patients sous antidépresseurs (voir MISES EN GARDE).

Manifestations relevant des systèmes nerveux central et périphérique
Migraine, effets extrapyramidaux, acouphène, paresthésie, dysarthrie.

Manifestations gastro-intestinales
Brûlures d'estomac, gastrite, météorisme, indigestion.

Manifestations cardiovasculaires
Hypertension, bradycardie, extrasystoles, angine de poitrine/douleurs thoraciques, symptômes de phlébite.

Manifestations dermatologiques/cutanéo-muqueuses
Exanthème/éruptions, réactions cutanées allergiques, démangeaisons, gingivite, stomatite, sécheresse de la peau, conjonctivite.

Manifestations génito-urinaires
Troubles de la miction (dysurie, polyurie, ténésme), métrorragie, durée prolongée des périodes menstruelles.

Manifestations diverses
Malaise général, douleurs musculosquelettiques, altérations du goût, bouffées de chaleur/sensation de froid, photopsie, dyspnée, troubles visuels.

Anomalies des résultats des épreuves de laboratoire

Des épreuves de laboratoire ont été réalisées chez un total de 1401 patients pendant les essais cliniques avec le moclobémide. On a observé des baisses de la numération leucocytaire, de l'AST et de l'ALT; ces baisses ont toutefois été attribuées au retour à la normale des valeurs de bases et n'ont pas été considérées comme étant significatives au point de vue clinique. Aucune autre anomalie des résultats des épreuves de laboratoire n'a été observée durant les essais cliniques.

Au cours de la surveillance postcommercialisation, on aurait noté une faible incidence de la hausse des enzymes hépatiques, sans conséquence clinique.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Symptômes

Les signes et symptômes d'un surdosage avec le moclobémide comprennent nausées, vomissements, somnolence, désorientation, trouble de l'élocution, amnésie, atténuation des réflexes, agitation, hypertension et convulsions. Un patient est resté en état de stupeur pendant 36 heures après un surdosage avec 1550 mg de moclobémide. Tous les résultats anormaux des épreuves de laboratoire et les signes vitaux se sont normalisés 1 à 5 jours après le surdosage. Aucun effet toxique sur les organes n'a été signalé.

Traitement

Le traitement d'un surdosage devrait inclure les mesures générales de soutien. Le lavage gastrique ou la provocation des vomissements, l'administration de charbon de bois activé et le contrôle de l'apport hydrique peuvent s'avérer utiles.

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

REMARQUE : TEVA-MOCLOBEMIDE devrait toujours être pris après les repas (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Posologie habituelle chez l'adulte

On débutera le traitement avec TEVA-MOCLOBEMIDE à une posologie de 300 mg/jour (administrée en 2 ou 3 prises fractionnées). Si nécessaire, on peut augmenter la posologie de façon progressive jusqu'à un maximum de 600 mg/jour, en surveillant attentivement la réponse clinique et tout signe d'intolérance chez le patient. Une réduction de la dose quotidienne peut être possible en fonction de la réponse individuelle du patient. Comme avec les autres antidépresseurs, on doit se rappeler qu'il peut y avoir un délai dans la réponse thérapeutique. Rien n'indique qu'une augmentation rapide de la posologie réduit cette période de latence et elle pourrait, en fait, augmenter l'incidence des effets secondaires. De plus, comme la biodisponibilité du moclobémide augmente au cours de la première semaine d'administration (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique), la dose quotidienne initiale de 300 mg ne doit être augmentée qu'après la première semaine de traitement.

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

Les données pharmacocinétiques recueillies après l'administration de doses uniques de moclobémide suggèrent qu'aucun ajustement posologique ne serait nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Toutefois, tant que des études n'ont pas été réalisées avec des doses multiples de moclobémide auprès d'insuffisants rénaux, on devrait utiliser le moclobémide avec précaution chez ces patients. Chez des volontaires en bonne santé, la biodisponibilité absolue double presque après l'administration de doses multiples par comparaison avec la situation après une dose unique.

Personnes âgées

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

Cimétidine

La cimétidine double l'ASC (aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps) du moclobémide et on peut anticiper qu'elle doublera approximativement les concentrations de moclobémide en état d'équilibre dynamique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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

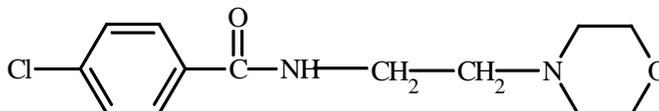
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : Moclobémide

Dénomination systématique : 4-Chloro-*N*-[(2-(4-morpholinyl)éthyl)]benzamide

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{13}H_{17}ClN_2O_2$ **Masse moléculaire :** 268,74

Description : Le moclobémide se présente sous forme de poudre cristalline presque blanche, pratiquement insoluble dans l'eau et dégageant une légère odeur. Son pKa est d'environ 6,2 et son coefficient de partage (octanol/tampon de pH 7,4) à 22 °C est d'environ 40. Son point de fusion se situe aux alentours de 137 °C à 141 °C.

COMPOSITION

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg, 150 mg ou 300 mg de moclobémide. Les ingrédients non médicinaux entrant dans la composition des divers comprimés se détaillent comme suit :

- **Comprimés de 100 mg :** lactose, amidon de maïs, polyvidone, glycolate d'amidon sodique, talc, stéarate de magnésium, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane, triacétine, oxyde de fer jaune synthétique, oxyde de fer rouge synthétique et citrate de triéthyle.
- **Comprimés de 150 mg :** lactose, amidon de maïs, polyvidone, glycolate d'amidon sodique, talc, stéarate de magnésium, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane, triacétine, oxyde de fer jaune synthétique, oxyde de fer rouge synthétique et citrate de triéthyle.
- **Comprimés de 300 mg :** lactose, glycolate d'amidon sodique, polyvidone, stéarate de magnésium, laurylsulfate de sodium, talc, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose et citrate de triéthyle.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES

TEVA-MOCLOBEMIDE (moclobémide) est offert dans les présentations suivantes :

- | | |
|--------|--|
| 100 mg | Comprimé pelliculé orange, de forme ovale, gravé N de part et d'autre de la rainure (N* N) sur un côté et 100 sur l'autre côté. |
| 150 mg | Comprimé pelliculé jaune pâle, de forme ovale, gravé N de part et d'autre de la rainure (N* N) sur un côté et 150 sur l'autre côté. |
| 300 mg | Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, sécable, de forme ovale modifiée, gravé N de part et d'autre de la rainure (N* N) sur un côté et 300 sur l'autre côté. |

Offerts en flacons de 100, 500 et 1000 comprimés.

PHARMACOLOGIE

CHEZ L'ANIMAL

Pharmacodynamie

In vitro, ex vivo

Des homogénats de tissus hépatique et cérébral ont été incubés avec du moclobémide et testés avec deux substrats de la MAO, la sérotonine (5-HT) et la phényléthylamine (PÉA), cette épreuve ayant pour objectif de caractériser le moclobémide en tant qu'inhibiteur de la MAO-A ou de la MAO-B respectivement (tableau I).

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

Homogénat	Homme		Rat	
	5-HT	PÉA	5-HT	PÉA
Foie	12	> 1000	4	220
Cerveau (<i>In vitro</i> , CI ₅₀ , fmole/L)	11	> 1000	8	70
Cerveau (<i>Ex vivo</i> , DE ₅₀ , fmole/kg p.o.)			10	98
Foie			0,5-0,9	9 - 12
Cerveau (<i>Ex vivo</i> , DE ₅₀ , fmole/kg i.p.)			5,0-7,5	110 - ≥ 200

Dans les modèles *in vitro* de cerveau de rat, le moclobémide n'a eu aucun effet sur le captage de la sérotonine, de la dopamine et de la norépinéphrine par les synaptosomes.

In vivo : Une légère augmentation des concentrations cérébrales de norépinéphrine, de dopamine et de sérotonine a été observée sur une période de 16 heures après l'administration orale d'une dose de moclobémide de 50 mg/kg chez le rat. Au bout de 24 heures cependant, les taux étaient retournées aux mêmes valeurs que chez les témoins. La réduction la plus accentuée de la concentration des métabolites des monoamines a été observée deux et sept heures après l'administration du moclobémide, mais les taux sont retournés aux valeurs témoins au bout de 24 heures (figure 1).

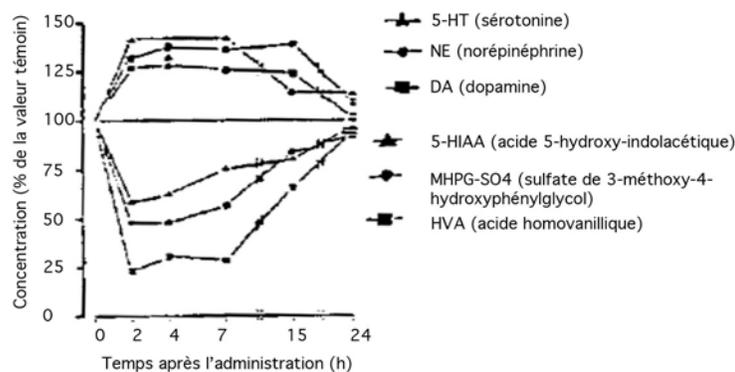


Figure 1. Variation de la concentration des monoamines cérébrales et de leurs métabolites en fonction du temps après l'administration de 50 mg/kg de moclobémide chez le rat. Moyenne de 5 valeurs uniques, les points représentent le pourcentage de la valeur observée chez les témoins (soluté physiologique).

Le moclobémide s'est également montré actif dans les modèles animaux considérés comme prédictifs de l'activité antidépressive.

- 1) Chez la souris, il a entraîné une inhibition d'une durée de moins de 16 heures de la sédation et du ptosis induits par la libération de monoamines ($DE_{50} = 30$ mg/kg i.p.).
- 2) Chez le chat, le moclobémide a produit une suppression dose-dépendante du sommeil REM ($DE_{50} = 18,6$ mg/kg i.p.) sans perturber le cycle sommeil-veille (10-30 mg/kg i.p.).
- 3) Dans le test de Porsolt chez la souris, le moclobémide a réduit la cote d'immobilité ($DE_{120} = 43$ mg/kg). De plus, il a potentialisé la triade comportementale induite par le 5-hydroxytryptophane (secousses de la tête, tremblements et abduction) chez la souris ($DE_{50} = 1,0$ mg/kg i.p.).

Interactions médicamenteuses

L'administration d'une dose unique de 100 mg/kg p.o. de moclobémide a potentialisé les effets d'une dose unique de mépéridine, de morphine et de dextropropoxyphène chez un groupe de 10 souris. Aucune potentialisation importante n'a cependant été observée après l'administration répétée des analgésiques. Aucune interaction aiguë entre le moclobémide et l'hydrofluméthiazide n'a été observée chez un groupe de 6 rats, mais l'administration répétée de doses de 100 mg/kg p.o. de moclobémide a entraîné une augmentation de l'excrétion du sodium. Le moclobémide (100 mg/kg p.o.) a potentialisé l'effet anti-inflammatoire de l'ibuprofène chez un groupe de 5 rats. Un possible antagonisme a été observé entre l'ouabaïne (souris) et la prazosine (rat) d'une part, et le moclobémide d'autre part. Un antagonisme a été observé avec le furosémide (rat).

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du moclobémide a été déterminée chez le rat et le chien. L'administration du moclobémide par voie orale a donné lieu à une absorption rapide, les concentrations culminant en moins de 10 minutes chez le rat et de 0,5 à 1 heure chez le chien. L'effet de premier passage hépatique a réduit la biodisponibilité absolue de l'agent de 10 % à 20 % chez le rat et de 67 % chez le chien. Chez le chien, l'augmentation des concentrations plasmatiques maximales a été proportionnelle à la dose (5-100 mg/kg) et leur diminution a donné une demi-vie d'élimination

terminale d'environ 1 à 2 heures. Le médicament a subi une distribution et un métabolisme importants chez les deux espèces; en effet, seulement 1 % à 3 % de la dose a été récupérée telle quelle dans l'urine. Le rein constituant la principale voie d'élimination des métabolites, environ 66 % à 90 % de la dose administrée a été récupérée dans l'urine, principalement au cours des 24 premières heures. Chez le rat, les principaux métabolites urinaires du moclobémide sont le dérivé *N*-oxydé (13 %), l'acide *p*-chlorohippurique (11 %) et l'amine secondaire du moclobémide (8 %). Chez le chien, l'acide *p*-chlorohippurique, l'amine secondaire du moclobémide et le métabolite *N*-oxydé représentent 36 %, 22 % et 7 % de la dose respectivement. Le taux de liaison du moclobémide aux protéines plasmatiques contenues dans le sang du chien va de 27 % à 44 %.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

DL₅₀ (moclobémide)

Espèce animale	Souche	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)	Période d'observation
Souris	Fü SPF	orale i.p.	1141 572	24 h + 10 jours
	Charles River CFI	orale i.p. s.c.	730 - 800 450 - 530 940 - >1000	14 jours
Rat	Fü SPF	orale i.p.	4138-4444 678	24 h + 10 jours 10 jours
	Charles River CD	orale i.p.	1300 530	14 jours
Lapin	New Zealand White	orale	800	14 jours

Les signes et symptômes les plus fréquents ont été la diminution de l'activité motrice, le relâchement musculaire, la dépression respiratoire, l'abolition du réflexe de redressement, l'ataxie, la sédation, l'hypnose, la salivation, des convulsions tonico-cloniques, des tremblements et l'opacité cornéenne.

Toxicité subaiguë

Dans une étude sur la toxicité de doses orales pyramidales, du moclobémide a été dispersé dans de l'amidon, encapsulé, puis administré à quatre chiens (2/sexe) à des doses de 0 (capsules d'amidon), 3, 10, 30, 100, 300 ou 1000 mg/kg.

Les chiens ont été essentiellement asymptomatiques après avoir reçu les doses de 3, 10, 30 et 100 mg/kg, mais après la dose de 300 mg/kg, trois chiens ont eu des vomissements. Une légère baisse (34 %) de la consommation de nourriture a été observée chez les femelles et une légère augmentation (24 %) du nombre de plaquettes s'est produite chez tous les chiens. Les quatre animaux ayant reçu 1000 mg/kg ont présenté des vomissements, une salivation excessive, une

baisse de l'activité motrice et avaient les yeux à moitié fermés. Trois chiens ont eu des tremblements et deux chiens sur les quatre étaient dans un état de stupeur, ataxiques et présentaient des secousses de la tête. Un chien était désorienté et larmoyant. La consommation de nourriture a diminué de façon marquée (92 %) chez les mâles, mais seulement de façon légère (42 %) chez les femelles. Elle est remontée aux niveaux préthérapeutiques un jour après l'administration de l'agent. La numération plaquettaire a légèrement augmenté le premier (20 %) et le septième jours (22 %) suivant l'administration de la dernière dose.

Toxicité à long terme

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

Espèce animale	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 par voie intraveineuse pendant 4 semaines

Des doses intraveineuses de moclobémide (solution à 25 mg/mL) de 0 (soluté physiologique témoin), 10, 20 et 50 mg/kg/jour ont été administrées à des rats (12/sexe/groupe) pendant 4 semaines.

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

2. Administration par voie orale pendant 14 semaines

Des doses de moclobémide de 0 (groupe témoin), 30, 100 et 300 mg/kg/jour ont été administrées par voie alimentaire à des rats (6/sexe/groupe) pendant 14 semaines.

L'administration du médicament a entraîné une réduction dose-dépendante de la consommation de nourriture et du gain pondéral. En effet, les animaux ayant reçu la dose la plus élevée ont accusé un gain pondéral de 15 à 60 g, tandis que les animaux témoins ont gagné 101 à 229 g. À la fin de la période de traitement, certains animaux ont connu un gain de poids immédiat, d'ampleur modérée ou importante.

La légère augmentation de la glycémie et des taux d'AST, d'ALT et de phosphatase alcaline

observée dans tous les groupes traités par comparaison avec le groupe témoin n'a pas été considérée comme attribuable au traitement. L'administration des doses de 100 et de 300 mg/kg/jour de moclobémide a été associée à une légère diminution transitoire des protéines sériques totales chez les mâles. Un léger retard en ce qui a trait à l'élimination de la bromsulfaléine a été observé au cours de la 12^e semaine chez deux rates ayant reçu 100 mg/kg/jour.

3. Administration par voie orale pendant 26 semaines

Des doses de moclobémide de 0 (groupe témoin), 30, 90 et 200 mg/kg/jour ont été administrées par voie alimentaire à des rats (20/sexe/groupe) pendant 26 semaines.

À partir du 30^e jour de l'étude, une légère horripilation a été observée de temps à autre chez les animaux ayant reçu la dose la plus élevée. Le gain pondéral a accusé une réduction dose-dépendante. En effet, le poids corporel des animaux ayant reçu la dose la plus élevée correspondait à 61 % de celui des animaux témoins dans le cas des mâles, et à 71 % dans celui des femelles.

Après 6 semaines de traitement, les animaux des deux sexes ayant reçu le composé actif présentaient une augmentation de l'hémoglobinémie et de la teneur moyenne des hématies en hémoglobine. Dans la plupart des cas, cette augmentation, de 2 % à 16 % supérieure aux valeurs témoins, était statistiquement significative. Une hausse semblable de ces paramètres (2 % à 11 %) a été observée après 13 et 24 semaines de traitement chez les animaux des deux sexes ayant reçu la dose élevée. Toutes les rates traitées ont présenté une augmentation de l'AST après 2 et 6 semaines, hausse par rapport aux valeurs témoins statistiquement significative dans la plupart des cas. Une situation similaire a été observée après 13 semaines chez les femelles ayant reçu les doses intermédiaire ou élevée, les valeurs étant dans ce cas de 14 % à 41 % supérieures à celles observées dans le groupe témoin. Après 24 semaines, les taux d'AST chez les femelles traitées se situaient à l'intérieur de la plage normale.

L'examen macroscopique des animaux lors de l'autopsie a mis en évidence une augmentation de la fréquence de rougeurs gastro-intestinales chez les animaux traités, en particulier chez les mâles. La rate de certains animaux était de petite taille, surtout chez les femelles ayant reçu la dose la plus élevée. Dans la majorité des cas, le poids absolu des organes accusait une diminution statistiquement significative chez les animaux traités, réduction associée à une baisse du gain pondéral. Le poids relatifs des organes suivants a cependant accusé une augmentation liée au traitement : poumons (7 %-24 %), reins (4 %-12 %), thyroïde (14 %-43 %; uniquement chez les mâles) et gonades (0 %-56 %).

4. Administration par voie orale pendant 18 mois

Des doses de moclobémide de 0 (groupe témoin), 10, 50 et 250 mg/kg/jour ont été administrées par voie alimentaire à des rats (20/sexe/groupe) pendant 18 mois.

Le gain pondéral a accusé un retard chez les animaux des deux sexes. L'examen de la chimie du sang a révélé une légère tendance à la hausse de la phosphatase alcaline et de l'ALT chez les rats ayant reçu 250 mg/kg/jour de moclobémide, hausse en l'occurrence minime.

Le poids relatif (ajusté en fonction d'un poids corporel de 100 g) du cœur et du foie des animaux ayant reçu 250 mg/kg/jour était inférieur de 8,3 % et de 12,8 % respectivement à celui des animaux témoins. Chez les femelles du même groupe posologique, le poids relatif ajusté des ovaires et du cerveau a accusé une diminution de 16,8 % et de 32,1 % respectivement par rapport à celui des organes correspondants chez les animaux témoins.

Chien

1. Administration par voie intraveineuse pendant 4 semaines

Des doses intraveineuses de moclobémide (solution à 25 mg/mL) de 0 (soluté physiologique témoin), 12,5, 25 et 50 mg/kg/jour ont été administrées à des chiens (3/sexe/groupe) pendant 4 semaines.

Pendant les premiers jours de l'étude, les animaux recevant 25 mg/kg/jour ont éprouvé une légère sédation peu de temps après l'administration de l'agent. Une sédation de profondeur modérée à marquée et d'une durée allant de une à deux heures après l'injection a été observée pendant toute l'étude dans le groupe recevant 50 mg/kg/jour. Des tremblements de la tête associés à des effets sur le SNC ont été également observés à cette dose.

2. Administration par voie orale pendant 12 semaines

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

Les chiens ayant reçu 60 mg/kg/jour ont perdu 5 % de leur poids pendant les premières semaines de l'étude. En outre, certains des chiens de ce groupe ont présenté une réduction de 10 % à 15 % de la numération érythrocytaire, de l'hématocrite et de l'hémoglobémie. En ce qui a trait aux paramètres biochimiques, seul le taux de cholestérol plasmatique a été affecté, présentant une légère baisse chez certains des chiens.

À 200 mg/kg/jour, les chiens ont présenté une perte pondérale immédiate et marquée, représentant environ 10 % par semaine pendant les deux premières semaines de traitement. Après six semaines d'administration de moclobémide, le poids corporel de cinq animaux sur les six que comportait ce groupe a chuté, s'établissant à 60 % à 70 % de sa valeur initiale. L'administration du moclobémide a été interrompue, et trois chiens ont été sacrifiés en raison de cachexie. Chez les trois autres, l'arrêt du traitement a été suivi d'un gain de poids immédiat et rapide. En effet, une semaine plus tard, le poids corporel de ces animaux avait augmenté de 25 % par rapport à sa valeur après six semaines de traitement.

Une diminution d'environ 25 % de la numération érythrocytaire, de l'hématocrite et de l'hémoglobémie a été observée après six semaines chez les animaux recevant 200 mg/kg/jour. Ont également été observés à cette dose une légère augmentation de l'AST et de l'AST, une baisse du cholestérol plasmatique, un ralentissement de la fréquence cardiaque, un allongement de l'intervalle QT, une diminution marquée du poids du cœur chez deux chiens et une légère atrophie des fibres myocardiques. Une amélioration marquée de ces anomalies a été observée après trois semaines de sevrage.

3. Administration par voie orale pendant 26 semaines

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

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

Une diminution dose-dépendante modérée l'hémoglobininémie, de la numération érythrocytaire et de l'hématocrite a été observée après six semaines, réduction qui était statistiquement significative chez les chiens du groupe sous 100 mg/kg/jour. Cet effet a été moins marqué pendant le reste de l'étude, mais une baisse statistiquement significative de ces paramètres a également été observée après 13, 18 et 24 semaines de traitement chez les femelles du groupe recevant la dose élevée. Une baisse dose-dépendante du taux de cholestérol plasmatique a été observée chez les femelles; une baisse statistiquement significative de ce paramètre a été observée avec la dose élevée pendant toute l'étude, avec la dose de 30 mg/kg/jour après 13 et 18 semaines, et enfin avec la plus faible des doses après 13 semaines.

Une diminution du poids absolu de l'utérus a été observée dans le groupe recevant la dose élevée, pendant que chez les mâles, le poids absolu du foie a augmenté. Le poids relatif du foie a augmenté avec les doses de 30 et de 100 mg/kg/jour; le poids relatif de la thyroïde et des surrénales a augmenté dans le groupe recevant la dose élevée et le poids relatif des poumons a augmenté dans tous les groupes recevant le moclobémide. Une diminution du poids relatif de l'utérus a été observée chez les animaux du groupe sous dose élevée.

L'examen microscopique de coupes tissulaires a révélé :

- a) un anœstrus, caractérisé par l'absence des changements normaux du cycle reproductif dans l'utérus, les ovaires et les glandes mammaires de toutes les chiennes ayant reçu 100 mg/kg/jour de moclobémide;
- b) une fibrose hépatique minime, indiquant une légère atteinte hépatique, chez trois mâles et trois femelles du groupe sous dose élevée, et chez l'une des quatre femelles ayant reçu 30 mg/kg/jour;
- c) une augmentation minime de la fréquence et de la gravité de l'involution du thymus chez les mâles ayant reçu la dose élevée.

4. Administration par voie orale pendant 12 mois

Des capsules de moclobémide ont été administrées à des chiens (5/sexe/groupe) pendant 12 mois, à des doses de 0 (capsules vides), 5, 10 et 100/125 mg/kg/jour. Étant donné que les animaux du quatrième groupe ont bien toléré le médicament, leur dose a été portée de 100 à 125 mg/kg/jour après six mois. Une fois le traitement terminé (période de rétablissement), les chercheurs ont continué à observer un chien de chaque sexe et de chaque groupe de traitement pendant six semaines.

Après 9 et 12 mois de traitement, une diminution modérée de 10 % à 20 % de la numération érythrocytaire, de l'hémoglobininémie et de l'hématocrite a été constatée chez les femelles ayant reçu la dose la plus élevée. La valeur de ces paramètres est demeurée dans la limite inférieure de la

plage physiologique pendant l'étude et s'est normalisée ensuite pendant la période de rétablissement. On a observé une augmentation minimale de la triglycéridémie moyenne chez les mâles et une baisse minimale chez les femelles. Le taux de cholestérol des animaux des deux sexes a accusé une diminution minimale à modérée (20 % à 40 %) lors de la plupart des examens. Chez les mâles, la phosphatase alcaline a eu tendance à être plus élevée. Les taux de triglycérides, de cholestérol et de phosphatase alcaline se sont normalisés pendant la période de rétablissement.

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

Pouvoir mutagène

Test d'Ames

Le moclobémide, en concentrations de 0,02 à 20 mg/boîte de Pétri, n'a pas eu d'effet mutagène dans le test d'Ames effectué avec ou sans activation métabolique avec les souches TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98 et TA 100 de *Salmonella typhimurium*.

Test des micronoyaux (moelle osseuse de souris)

L'administration d'une dose unique de 800 mg/kg de moclobémide par gavage n'a pas entraîné de bris de chromosomes ni de non-disjonction mitotique dans la moelle osseuse de souris.

Recherche de mutations au locus de la HGPRT dans des cellules V79 du hamster

Le moclobémide, en concentrations de 1,0 à 4,0 mg/mL (sans activation métabolique) et de 2,0 à 3,4 mg/mL (avec activation métabolique), n'a pas entraîné de mutations directes au locus de la HGPRT dans des cellules V79 du hamster chinois.

Induction d'aberrations chromosomiques (lymphocytes humains)

Le moclobémide, en concentrations de 200 à 600 mg/mL (sans activation métabolique) et de 600 à 4000 mg/mL (avec activation métabolique), n'a pas entraîné d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes périphériques humains.

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

Le moclobémide n'a pas, en concentrations de 0,1 à 2,0 mg/mL, produit de bris d'ADN entraînant la synthèse non programmée dans des hépatocytes de rat fraîchement isolés, non plus d'ailleurs que dans des fibroblastes humains en culture en concentrations de 0,4 à 1,2 mg/mL.

Pouvoir carcinogène

1. Administration par voie orale pendant 80 semaines chez la souris

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

Le gain pondéral a été semblable chez les mâles et les femelles ayant reçu 10 ou 50 mg/kg/jour. À

la dose de 250 mg/kg/jour, le poids corporel a chuté de 10 % par rapport celui des animaux des autres groupes. Le poids relatif des reins des animaux du groupe recevant la dose la plus élevée a augmenté d'environ 15 % par rapport à celui des animaux témoins.

Des lésions néoplasiques ont été observées chez les animaux témoins comme chez les animaux traités, dans les poumons en l'occurrence, ainsi que dans le système hémolymphoréticulaire, le foie, les ovaires et l'hypophyse. La fréquence des lésions observées plus souvent chez les animaux traités que chez les animaux témoins est présentée ci-après.

	Tumeurs pulmonaires bronchio-alvéolaires		Lymphome malin du système hémolymphoréticulaire	Adénomes hépatiques
	(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 dose-dépendante de la fréquence des tumeurs pulmonaires observée chez les femelles n'a pas atteint le seuil de signification statistique. Les lésions néoplasiques observées dans cette étude ont été considérées comme reflétant le spectre des néoplasmes spontanés couramment observés chez les souris de cette souche et de cet âge.

2. Administration par voie orale pendant 2 ans chez le rat

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

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

Au total, 136 rats (soit 71 mâles et 65 femelles) ont présenté des foyers tumoraux ou une hyperplasie. L'effet le plus marqué du traitement a été l'hyperplasie hépatocellulaire. Sur les 23 signalés, 1 cas a été observé dans les groupes témoins, aucun ne s'est produit dans le groupe recevant 9 mg/kg, 7 sont survenus dans le groupe recevant 45 mg/kg et 15 dans le groupe recevant 225 mg/kg. La tendance proportionnelle à la dose était similaire et hautement significative pour les deux sexes considérés séparément. Chez les mâles et les femelles considérés séparément, les hausses ont atteint le seuil de signification statistique à la dose de 225 mg/kg, et dans le cas des deux sexes combinés, le seuil a été atteint avec la dose de 45 mg/kg.

Une augmentation du nombre d'agrégats de cellules spumeuses alvéolaires a été observée dans les poumons des mâles ayant reçu 45 ou 225 mg/kg/jour et dans ceux des femelles ayant reçu 9, 45 ou 225 mg/kg/jour. De plus, une augmentation de la fréquence de petits amas de macrophages alvéolaires brun verdâtre a été notée chez les mâles ayant reçu 225 mg/kg/jour. L'examen microscopique n'a pas révélé de différences morphologiques qualitatives entre les macrophages

alvéolaires des animaux traités et ceux des animaux témoins. Le nombre et la taille des pneumocytes de type II étaient cependant plus élevés chez les rats traités que chez les rats témoins.

Reproduction et tératologie

1. Fécondité et performance générale de reproduction

Dans le cadre d'une étude sur la fécondité et la performance de reproduction menée chez le rat, des doses de moclobémide de 15, 40 et 100 mg/kg/jour ont été administrées par gavage aux animaux. Trente-six mâles ont reçu le médicament pendant 70 jours avant l'accouplement ainsi que durant l'accouplement, et 36 femelles ont été traitées du 14^e jour précédant l'accouplement jusqu'au 22^e jour de l'allaitement.

Nervosité et salivation ont été observées chez les animaux des deux sexes. Aucun décès parental lié au traitement n'a été constaté. Le gain pondéral médian des mâles du groupe recevant 100 mg/kg/jour a nettement diminué pendant les trois premières semaines du traitement. Une légère baisse du poids corporel médian au moment du sevrage a été observée chez les mères recevant 40 mg/kg/jour. Le poids corporel des femelles recevant 100 mg/kg/jour a diminué durant presque toute la période de traitement.

Le succès de l'accouplement, la durée de la gestation et son aboutissement n'ont été affectés par le traitement dans aucun groupe. Une légère baisse du nombre moyen de corps jaunes par femelle gravide a été observée dans les groupes recevant les doses intermédiaire et élevée, mais elle n'a pas été considérée comme étant liée au médicament.

Les taux de résorption embryonnaire et fœtale ont été comparables aux taux observés chez les animaux témoins dans tous les groupes de traitement. Dans le groupe recevant la dose la plus élevée, le nombre de petits nés vivants a présenté une légère diminution. Durant la période d'allaitement, le poids corporel moyen des petits de la génération F₁ de tous les groupes de traitement a été comparable à celui des animaux témoins.

Le taux de survie des petits de la génération F₁ a accusé une réduction légère ou modérée dans les groupes recevant 40 ou 100 mg/kg/jour respectivement. L'examen des petits morts pendant la période d'allaitement et des petits des sous-groupes ayant subi une autopsie n'a pas fait ressortir d'anomalie considérée comme étant liée au médicament.

Le nombre d'implantations, de résorptions et de naissances observé après accouplement des rats de la génération F₂ a été comparable dans tous les groupes de traitement à celui observé chez les animaux témoins. Un retard du gain pondéral des petits et une baisse du taux de survie ont été observés les jours 1 et 4 de la période d'allaitement dans le groupe recevant 100 mg/kg.

Les examens évaluant le développement physique et fonctionnel ainsi que les tests d'apprentissage et de mémoire n'ont rien révélé de statistiquement significatif.

2. Embryotoxicité et tératologie chez le rat (administration orale)

Dans le cadre d'une étude de tératologie, 40 rates ayant été accouplées ont reçu des doses orales (administrées par gavage) de moclobémide de 25, 70 ou 200 mg/kg/jour du 7^e au 16^e jour de la

gestation inclusivement. Un autre groupe de 40 rates, recevant uniquement l'excipient, a servi de groupe témoin. Au jour 21 de la gestation, les rates de chaque groupe de traitement ont été réparties dans deux sous-groupes, les unes devant subir une autopsie, les autres appelées à allaiter leurs petits.

Durant la période de traitement, le gain pondéral des mères a été légèrement plus long dans les groupes recevant 25 ou 70 mg/kg/jour et modérément plus faible dans le groupe recevant 200 mg/kg/jour. Au 17^e jour de gestation, le gain pondéral des mères des groupes recevant les doses faible et intermédiaire équivalait à environ 72 %-85 % du gain pondéral observé chez les animaux témoins, alors que le gain pondéral des femelles recevant la forte dose s'élevait à environ 44 % de celui des animaux témoins. Le processus de reproduction n'a été perturbé dans aucun des groupes traités.

Dans le sous-groupe de rates élevant leurs petits, aucun signe d'effet postnatal dû au médicament n'a été observé chez les animaux recevant 25 ou 70 mg/kg/jour. Par contre, dans le groupe recevant 200 mg/kg/jour, le taux de survie des petits pendant la période d'allaitement a accusé une légère réduction, ne s'établissant plus qu'à 85 %.

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

3. Embryotoxicité et tératologie chez le lapin (administration orale)

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

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

Le processus de reproduction (nombre moyen de corps jaunes et d'implantations) n'a été altéré dans aucun groupe de traitement. Toutefois, dans le groupe recevant 15 mg/kg/jour, le taux de résorption a été nettement plus élevé que dans le groupe témoin (33,6 % des implantations par rapport à 12,6 %). Comme le nombre de résorptions dans les groupes recevant les doses plus élevées était nettement plus faible que dans le groupe recevant 15 mg/kg, et compte tenu du fait qu'il était comparable au nombre observé dans le groupe témoin, cette anomalie pourrait être indépendante du médicament. Dans le groupe recevant 100 mg/kg, trois mères ont avorté, faisant au total 19 avortons; deux d'entre elles avaient eu une grave diarrhée avant l'avortement. Une mère

du groupe recevant 15 mg/kg et une autre du groupe recevant 40 mg/kg ont également avorté.

L'examen détaillé des fœtus à la recherche d'anomalies squelettiques a révélé que l'un de ceux provenant du groupe recevant 40 mg/kg était dépourvu de bulbe rachidien; une omphalocèle a été observée chez un fœtus du groupe recevant 15 mg/kg et chez un autre du groupe recevant 40 mg/kg. Dans ce dernier groupe, quatre fœtus d'une portée présentaient un abdomen épais et flatulent; un fœtus avait la langue pendante. En raison de leur faible fréquence, et comme elles n'ont été observées qu'avec les doses faibles, ces anomalies ont été considérées comme étant de nature spontanée.

4. Étude périnatale et postnatale chez le rat (administration orale)

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

Une alopecie et une diarrhée passagère légère ont été observées, mais seulement chez un animal de chaque groupe — y compris le groupe témoin —, aussi ces effets n'ont pas été considérés comme liés au traitement. Le gain pondéral a légèrement ralenti pendant toute la durée du traitement chez les rates recevant 150 mg/kg/jour. Aucun décès lié au médicament n'a été observé chez les mères. Exception faite d'une légère augmentation non significative du taux de résorption chez les rates recevant 150 mg/kg/jour, le traitement n'a pas eu d'incidence négative sur les paramètres de reproduction.

Durant la période d'allaitement, le gain pondéral moyen des petits de la génération F₁ a accusé un léger retard dans tous les groupes. Une légère diminution du taux de survie des petits a été observée avec la dose la plus élevée.

Aucune anomalie macroscopique externe ou viscérale liée au traitement n'a été observée chez les petits, vivants ou morts. Les examens du développement physique et fonctionnel des petits de la génération F₁ n'ont révélé aucune anomalie statistiquement significative dans aucun des groupes posologiques.

RÉFÉRENCES

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 al. 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 al. 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 al. Interactions of moclobemide with concomitantly administered medication: evidence from pharmacological and clinical studies. *Psychopharmacology* 1992;106:S24-31.
2. Gasic S, et al. 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 al. Influence of moclobemide (Ro 11-1163) on the peripheral adrenergic system: interaction with tyramine and tricyclic antidepressants. In: Tipton KF, et al, eds. *Monoamine oxidase and disease: prospects for therapy with reversible inhibitors*. London: Academic Press, 1984:487-95.
4. Korn A, et al. 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. Geschke 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 al. 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 al. 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 al. The influence of renal insufficiency on the absorption and disposition of the monoamine oxidase-A inhibitor moclobemide. In: Aiache JM, et al, eds. *Clinical Pharmacokinetics Vol 3*. Freiburg (no publisher), 1987:342-8.
6. Weisel FA, Raaflaub J, Kettler R. Pharmacokinetics of oral moclobemide 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.

Utilisation clinique

1. Casacchia M, et al. 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. Larsen JK, Holm P, Mikkelsen PL. Moclobemide and clomipramine in the treatment of depression: a randomized clinical trial. *Acta Psychiatr Scand* 1984;70:254-60.
4. Norman TR, et al. A controlled study of a specific MAO-A reversible inhibitor (Ro 11-1163) and amitriptyline in depressive illness. *J Affect Disord* 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. In: Tipton KF, et al, eds. *Monoamine oxidase and disease: prospects for therapy with reversible inhibitors*. London: Academic Press, 1984:377-92.

Autre

1. Monographie de Manerix[®] (Moclobemide). Valeant Canada LP., Numéro de contrôle : 187463, 18 novembre 2015.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **TEVA-MOCLOBEMIDE** moclobémide

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVA-MOCLOBEMIDE est un médicament d'ordonnance utilisé pour le traitement de la dépression chez les adultes (personnes de plus de 18 ans).

Les effets de ce médicament :

TEVA-MOCLOBEMIDE est un antidépresseur à courte durée d'action appartenant à la famille des inhibiteurs réversibles de la monoamine-oxydase de type A. TEVA-MOCLOBEMIDE empêche le déséquilibre de certaines substances du cerveau en augmentant la concentration, ce qui explique son action antidépressive.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas utiliser TEVA-MOCLOBEMIDE si vous êtes dans l'une des situations suivantes :

- Vous êtes allergique au moclobémide ou à l'un des autres ingrédients qui entrent dans la composition de TEVA-MOCLOBEMIDE.
- Vous souffrez d'un trouble mental qui vous rend confus, vous fait perdre le contact avec la réalité ou vous empêche de réfléchir clairement ou de faire preuve de bon jugement.
- Vous prenez déjà un médicament pour le traitement de la dépression (antidépresseur tricyclique ou tétracyclique, inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS), inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN) ou inhibiteur classique de la monoamine-oxydase (IMAO)).
- Vous prenez actuellement de la sélégiline.
- Vous prenez actuellement de la mépéridine ou du tramadol pour traiter la douleur.
- Vous prenez actuellement de la thioridazine.
- Vous prenez actuellement un antimigraigneux tel que le rizatriptan, le sumatriptan ou un autre triptan.
- Vous prenez actuellement du bupropion (WELLBUTRIN ou ZYBAN).
- Vous prenez actuellement du dextrométhorphan.
- Vous avez un phéochromocytome (tumeur des glandes

surrénales).

L'ingrédient médicamenteux est :

Le moclobémide

Les ingrédients non médicinaux sont :

Lactose, povidone, glycolate d'amidon sodique, talc, stéarate de magnésium, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane, citrate de triéthyle.

Comprimés de 100 mg et de 150 mg : amidon de maïs, triacétine, oxyde de fer jaune synthétique, oxyde de fer rouge synthétique.

Comprimés de 300 mg : laurylsulfate de sodium, hydroxypropylcellulose.

Les formes pharmaceutiques sont :

TEVA-MOCLOBEMIDE est offert sous forme de comprimés sécables pelliculés de forme ovale et de couleur orange (100 mg), jaune pâle (150 mg) ou blanche (300 mg).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Troubles émotifs ou comportementaux nouveaux ou plus intenses

Il peut arriver, durant les premières semaines du traitement ou lors d'un ajustement de la dose, qu'au lieu de se sentir mieux, un petit nombre de patients se sentent moins bien lorsqu'ils prennent ce type de médicaments; ces patients peuvent alors éprouver des sentiments inhabituels d'agitation, d'hostilité ou d'anxiété, ou encore avoir des pensées impulsives ou perturbantes, comme le désir de s'automutiler ou de blesser une autre personne. Si vous-même ou une personne dont vous prenez soin (si vous êtes un soignant ou un tuteur) éprouvez de tels symptômes, consultez votre médecin immédiatement, mais n'interrompez pas votre traitement par vous-même. En effet, pareille situation nécessite une surveillance médicale étroite.

Il peut s'écouler quelques jours ou quelques semaines avant que TEVA-MOCLOBEMIDE ne soit pleinement efficace, aussi vous faudra-t-il faire preuve de patience et laisser au médicament le temps de faire effet.

Ne conduisez pas de véhicule et n'effectuez pas de tâches dangereuses avant de savoir comment vous réagissez à la prise de TEVA-MOCLOBEMIDE.

Effets sur la grossesse et le nouveau-né

Si vous prenez TEVA-MOCLOBEMIDE et que vous venez d'apprendre que vous êtes enceinte, parlez-en immédiatement à votre médecin. Faites de même si vous planifiez une grossesse.

Glaucome à angle fermé

TEVA-MOCLOBEMIDE peut causer une crise de glaucome. Par conséquent, consultez immédiatement un médecin si une douleur

dans les yeux, des changements visuels, ou de l'enflure ou des rougeurs aux yeux ou autour des yeux surviennent.

Si vous êtes dans l'une des situations suivantes, consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser TEVA-MOCLOBEMIDE.

- Vous avez des antécédents de réaction indésirable à TEVA-MOCLOBEMIDE ou à l'un de ses ingrédients inactifs.
- Vous êtes allergique à d'autres médicaments ou à certains aliments ou colorants.
- Vous prenez d'autres médicaments (en vente libre ou non), PEU IMPORTE LESQUELS mais ceux-ci plus particulièrement : cimétidine, mépéridine, sélégiline, thioridazine, buspirone, clomipramine, anesthésiques, autres antidépresseurs, antihypertenseurs, médicaments employés pour le traitement de certaines maladies mentales autres que la dépression.
- Vous prévoyez prendre des médicaments à base de dextrométhorphanne contre la toux et le rhume ou des médicaments contre les allergies.
- Vous avez des symptômes psychotiques ou prenez des antipsychotiques.
- Vous devez subir une anesthésie bientôt ou prenez ou allez prendre des analgésiques opioïdes.
- Vous souffrez d'autres maladies ou avez des antécédents de maladie rénale ou hépatique, un trouble de la thyroïde, des problèmes cardiaques, ou vous faites de l'hypertension.
- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou encore vous allaitez.
- Vous consommez de l'alcool en quantités excessives ou faites usage de drogues de rue.

Ces informations permettront au médecin de mieux juger si TEVA-MOCLOBEMIDE vous convient et de déterminer quelles précautions supplémentaires doivent être prises pendant votre traitement. Vous devriez toujours consulter votre médecin avant de prendre un autre médicament pendant le traitement par TEVA-MOCLOBEMIDE.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

La liste partielle ci-dessous présente certains des médicaments qui peuvent augmenter le risque d'effets indésirables pendant le traitement par TEVA-MOCLOBEMIDE. Avant de prendre un autre médicament avec TEVA-MOCLOBEMIDE, peu importe lequel (produit vendu sur ordonnance ou non, ou herbe médicinale ou produit de santé naturel tel que le millepertuis), vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien s'il existe une contre-indication.

- Alcool
- Anesthésiques
- Buspirone
- Cimétidine
- Clomipramine
- Mépéridine

- Sélégiline
- Thioridazine
- Autres antidépresseurs
- Médicaments employés pour le traitement de certaines maladies mentales autres que la dépression
- Antihypertenseurs, médicaments à base de dextrométhorphanne contre la toux et le rhume
- Médicaments contre les allergies ou tout produit contenant des substances apparentées à l'amphétamine ou à l'éphédrine
- La prise de TEVA-MOCLOBEMIDE ne requiert pas de restrictions alimentaires, mais certains aliments doivent être évités en quantités excessives, comme les fromages forts en quantité supérieure à 200 g ou la pâte à tartiner à base de levures de marque Marmite, en quantité supérieure à 70 g.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle chez l'adulte :

La dose initiale de TEVA-MOCLOBEMIDE recommandée est de 300 mg/jour (1 comprimé de 150 mg, 2 fois par jour). Il est possible que votre médecin recommande d'augmenter la dose à un maximum de 600 mg/jour (1 comprimé de 300 mg, 2 fois par jour).

TEVA-MOCLOBEMIDE doit toujours être pris après les repas.

Les comprimés TEVA-MOCLOBEMIDE doivent être avalés entiers, avec de l'eau. On ne doit pas les diviser, les écraser, les mâcher ni les dissoudre, car cela peut modifier ou abolir leurs effets.

Prenez les comprimés TEVA-MOCLOBEMIDE conformément aux directives de votre médecin. Ne les prenez pas au-delà de la période prescrite par le médecin ou plus souvent, et ne modifiez pas la dose.

Il est très important **que vous ne cessiez pas** de prendre TEVA-MOCLOBEMIDE dès l'instant où vous commencez à vous sentir mieux. Demandez plutôt à votre médecin pendant combien de temps vous devriez le prendre, en particulier si vous avez eu plus d'un épisode de dépression.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, avec le service des urgences d'un hôpital ou encore avec le centre antipoison de votre région, même si vous n'éprouvez aucun symptôme.

Les signes et symptômes du surdosage de TEVA-MOCLOBEMIDE comprennent les manifestations suivantes : nausées, vomissements, somnolence, confusion, troubles de l'élocution, troubles de mémoire, diminution des réflexes, agitation, hausse de la tension artérielle, convulsions.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose de TEVA-MOCLOBEMIDE,

prenez-la dès que possible, puis poursuivez votre traitement selon votre horaire habituel. Toutefois, si l'heure de la prochaine dose approche au moment où vous constatez votre oubli, laissez simplement tomber la dose omise.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, TEVA-MOCLOBEMIDE peut causer certains effets indésirables. Si vous vous sentez mal pendant la prise de TEVA-MOCLOBEMIDE, mentionnez-le immédiatement à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si certains des symptômes suivants se manifestent en même temps, téléphonez à votre médecin immédiatement :

- Céphalée pulsatile intense prenant naissance derrière la tête et irradiant vers le devant
- Raideur du cou
- Palpitations, battements cardiaques rapides ou lents

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et
	Raideur du cou, céphalée pulsatile intense prenant naissance derrière la tête et irradiant vers le devant		√	
	Modifications de la vue		√	
	Diarrhée ou constipation		√	
	Concentration sanguine de sodium insuffisante, entraînant des symptômes tels que somnolence, confusion ou convulsions		√	
	Sentiment d'être confus et désorienté		√	
Troubles émotifs ou comportementaux ou plus intenses	Évocation verbale ou mentale de la mort ou du suicide, d'automutilation ou de mutilation d'autrui; tentative récente d'automutilation		√	

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez TEVA-MOCLOBEMIDE à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.

N'utilisez pas les comprimés TEVA-MOCLOBEMIDE une fois passée la date de péremption. Rapportez tous vos médicaments périmés au pharmacien.

Comme tous vos médicaments, conservez TEVA-MOCLOBEMIDE hors de la portée et de la vue des enfants.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Fréquent	Insomnie, étourdissements, nausées, céphalées		√	
Rare	Réaction allergique : éruptions cutanées ou urticaire, difficulté à respirer, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			√
Fréquence inconnue	Battements cardiaques irréguliers ou cœur qui s'emballent, bat rapidement ou très fort			√
	Battements cardiaques lents		√	

SIGNALEMENT D'EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

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.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée au :
1-800-268-4127, poste 1255005 (anglais)
1-877-777-9117 (français)
ou en écrivant à : druginfo@tevacanada.com

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :
Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Dernière révision : 1^{er} juin 2016