

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Manerix 150 mg comprimidos recubiertos con película.

Manerix 300 mg comprimidos recubiertos con película.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido de Manerix 150 mg contiene 150 mg de moclobemida. Excipiente con efecto conocido: Lactosa monohidrato 148 mg / comprimido.

Cada comprimido de Manerix 300 mg contiene 300 mg de moclobemida. Excipiente con efecto conocido: Lactosa monohidrato 26,5 mg / comprimido.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento de la depresión mayor.

### **4.2 Posología y forma de administración**

La dosis recomendada de moclobemida es de 300-600 mg/día, generalmente dividida en 2-3 tomas administradas después de las comidas. La dosis inicial es de 300 mg diarios y puede aumentarse hasta 600 mg/día dependiendo de la gravedad de la depresión.

La dosis no debe aumentarse hasta después de la primera semana, ya que la biodisponibilidad aumenta durante este período (Véase el apartado 5.2: "Propiedades farmacocinéticas"). La respuesta individual puede hacer posible una reducción de la dosis diaria.

#### ***Instrucciones para dosificaciones especiales***

Cuando el metabolismo hepático está reducido, ya sea a causa de una hepatopatía o por efecto de un fármaco que inhibe la actividad monooxigenásica microsómica (p.ej.: cimetidina), la dosis diaria de Manerix debe ser reducida a la mitad o a un tercio.

No son necesarios ajustes especiales de la dosis de Manerix en pacientes con función renal reducida, aunque en estos pacientes es esperable un rango más amplio de concentraciones plasmáticas en estado estacionario.

#### ***Pacientes de edad avanzada***

Los pacientes ancianos no requieren un ajuste especial de la dosis.

### *Niños*

Manerix no está recomendado para su uso en niños debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

## **4.3 Contraindicaciones**

Estados confusionales agudos.

Niños

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Ingesta concomitante de moclobemida y selegilina (deprenilo). (Véase apartado 4.5:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

En los pacientes con depresión pueden aparecer signos de inquietud y agitación. En los pacientes que sufren depresión con excitación o agitación puede requerirse la administración de un sedante (p. ej. una benzodiazepina) con moclobemida durante no más de 2-3 semanas.

En los individuos con antecedentes de alergia a la moclobemida o a cualquiera de los demás componentes de Manerix pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad, incluyendo rash y edema.

Como con otros antidepresivos, el tratamiento con moclobemida puede exacerbar los síntomas de esquizofrenia de pacientes depresivos con psicosis esquizofrénicas o esquizoafectivas. Si es posible, estos pacientes deberían continuar el tratamiento con neurolépticos de larga duración

Generalmente, no es necesario establecer restricciones especiales de la dieta durante la terapia con moclobemida. Pero dado que en algunos casos puede existir hipersensibilidad a la tiramina, se debe aconsejar a los pacientes, especialmente a los hipertensos, que eviten el consumo de grandes cantidades (>100g) de alimentos ricos en tiramina (p. Ej. queso curado) en una sola comida. En general, se recomienda que no se ingieran cantidades de tiramina por encima de 100 mg con la administración de Manerix con la comida y hasta una hora después.

Desde un punto de vista teórico, los inhibidores de la MAO pueden desencadenar una reacción hipertensiva en los pacientes con tirotoxicosis o feocromocitoma. Dado que carecemos de experiencia con la moclobemida en este grupo de pacientes, se recomienda precaución a la hora de prescribir la moclobemida.

Se conoce que los pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (sucesos relacionados con suicidio) están asociados con la indicación para la cual Manerix se prescribe, pero no se puede excluir un posible aumento en el riesgo de cada uno de estos acontecimientos en pacientes tratados con antidepresivos.

La depresión se asocia con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (sucesos relacionados con el suicidio). El riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Como la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe hacer un seguimiento cercano de los pacientes hasta que se produzca dicha mejoría. La práctica clínica indica que el riesgo de suicidio podría incrementarse en las primeras fases de recuperación.

Se ha observado que al usar Manerix en otros trastornos psiquiátricos puede estar asociado con un aumento del riesgo de sucesos relacionados con el suicidio. Además, estos trastornos pueden aparecer al mismo tiempo que el trastorno depresivo mayor. Por lo tanto, se deben tomar las mismas precauciones en el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor que en el tratamiento de pacientes con otros trastornos psiquiátricos

Se conoce que los pacientes con una historia de sucesos relacionados con suicidio o aquellos que presenten un alto grado de ideas suicidas antes de iniciar el tratamiento, tienen un mayor riesgo de ideas suicidas o intento de suicidio y deben recibir una monitorización cuidadosa durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con enfermedades psiquiátricas, mostró un aumento del riesgo del comportamiento suicida con los antidepresivos comparado con placebo en pacientes menores de 25 años. Durante el tratamiento con el medicamento, especialmente al inicio del tratamiento y tras cambio de dosis, se debe hacer un cuidadoso seguimiento a los pacientes y en particular, a aquellos de alto riesgo. Se debe informar a los pacientes (y cuidadores de los pacientes) sobre la necesidad de hacer un seguimiento de cualquier empeoramiento clínico, aparición de ideas o comportamientos suicidas y cambios inusuales del comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

No se recomienda la coadministración de Moclobemida junto a Dextrometorfano (compuesto que puede formar parte de los medicamentos antigripales o antitusivos). (Véase apartado 4.5: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Manerix no debería ser administrado simultáneamente con inhibidores de la recaptación de 5-HT (incluyendo antidepresivos tricíclicos) (Véase apartado 4.5: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Tras interrumpir el tratamiento con estos inhibidores, debe dejarse un periodo de tiempo igual a 4-5 semividas de dicho medicamento o de su metabolito activo, antes de comenzar la terapia con Manerix.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

En los animales, la moclobemida potencia los efectos de los opiáceos. Por tanto, con estos fármacos puede ser necesario un ajuste de la dosis. La morfina, el fentanilo o la codeína deberían ser utilizados con precaución. No se recomienda la asociación de moclobemida con la petidina.

La administración conjunta de manerix y selegilina está contraindicada.

Dado que la acción de la moclobemida es selectiva y reversible, su tendencia a interactuar con la tiramina es ligera y de corta duración, según han puesto de manifiesto los estudios farmacológicos realizados en animales y en humanos. (Véase apartado 4.4: Advertencias y precauciones especiales de empleo).

La cimetidina, al ser un inhibidor del sistema enzimático del citocromo P<sub>450</sub>, retarda el metabolismo de la moclobemida. Así pues, la dosis normal de moclobemida debe reducirse a la mitad o a un tercio en los pacientes tratados con cimetidina. (Véase apartado 4.2: Posología y forma de administración).

Es posible que el efecto farmacológico de los fármacos simpaticomiméticos sistémicos resulte potenciado y prolongado durante la administración simultánea de moclobemida.

Se han presentado casos aislados de reacciones adversas graves del sistema nervioso central tras la coadministración de moclobemida y dextrometorfano (Véase apartado 4.8 Reacciones adversas). Dado que los medicamentos antitusígenos o antigripales pueden contener dextrometorfano, estos no deben administrarse sin haber consultado el paciente previamente con el médico, toda vez que pueden ser tratados con otras alternativas que no contengan dextrometorfano. (Véase apartado 4.4: Advertencias y precauciones especiales de empleo).

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

Los estudios de reproducción en animales no han determinado ningún riesgo para el feto, pero todavía no se ha demostrado la inocuidad de moclobemida en las mujeres embarazadas. Por lo tanto, deben sopesarse cuidadosamente los beneficios del tratamiento durante el embarazo y los posibles riesgos para el feto.

Aun cuando la moclobemida pasa tan sólo en pequeña cantidad a la leche materna (aprox. 1/30 de la dosis materna corregida para el peso), los beneficios de mantener el tratamiento en la madre lactante deben sopesarse frente a los posibles riesgos para el niño.

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos de riesgo para moclobemida. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (véase 5.3). Debería prestarse atención en la prescripción a mujeres embarazadas.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Por lo general, no es de esperar con Manerix una disminución del rendimiento en las actividades que requieren alerta mental completa (p.ej.: conducción de vehículos automóviles). No obstante, durante la primera fase del tratamiento debe vigilarse la reacción individual de cada paciente, pues Manerix puede producir sedación, mareos. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que si experimentan sedación o mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar máquinas.

#### **4.8 Reacciones adversas**

La frecuencia de las reacciones adversas se describe utilizando el siguiente criterio:

Muy frecuentes	$\geq 1/10$
Frecuentes	$\geq 1/100, < 1/10$
Poco Frecuentes	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Raras	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Muy raras	$< 1/10.000$ , no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas observadas con una frecuencia  $< 1/10.000$  (muy raras) han sido:

**Trastornos psiquiátricos:** Agitación, trastornos del sueño, ansiedad. Se han descrito casos aislados de estado confusional, los cuales se han resuelto rápidamente al interrumpir la terapia. Se han notificado casos de ideas y comportamientos suicidas durante el tratamiento con terapia antidepresiva o poco después de la interrupción del mismo (ver sección 4.4). Sin embargo, los casos notificados posteriormente de forma espontánea no están reflejados.

**Trastornos del sistema nervioso:** Mareos, cefaleas, parestesia, vértigo. (Véase apartado 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

**Trastornos oculares:** Trastornos visuales.

**Trastornos vasculares:** Rubor.

**Trastornos gastrointestinales:** Molestias gastrointestinales, incluyendo náuseas, sequedad de boca.

**Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos:** Reacciones cutáneas como rash, prurito, urticaria.

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Irritabilidad

**Exploraciones complementarias:** Se observó una baja incidencia del aumento de las enzimas hepáticas sin estar asociada a secuelas clínicas.

Algunos de los efectos indeseables se deben a los síntomas subyacentes de la enfermedad y desaparecen en la mayoría de los casos con la continuación de la terapia

## 4.9 Sobredosis

La sobredosificación por moclobemida sola induce generalmente signos moderados y reversibles de efectos sobre el SNC (agitación progresiva, agresividad y alteraciones del comportamiento) y de irritación gastrointestinal. El tratamiento se dirigirá principalmente al sostenimiento de las funciones vitales.

Como con otros antidepresivos, la sobredosificación combinada de moclobemida (por ejemplo, con otros medicamentos que actúen sobre el SNC) puede comprometer la vida del paciente. Por lo tanto, estos deben ser hospitalizados y monitorizados estrechamente de forma que se les pueda administrar un tratamiento adecuado.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la aminooxidasa A, código ATC: N06AG02

La moclobemida es un antidepresivo que actúa sobre el sistema neurotransmisor cerebral monoaminérgico mediante una inhibición reversible de la monoaminoxidasa, fundamentalmente del subtipo A (IRMA). Debido a este efecto, disminuye el metabolismo de la norepinefrina (noradrenalina), la dopamina y la serotonina, lo cual conduce a un aumento de las concentraciones extracelulares de estos transmisores neuronales.

Los estudios en animales a corto y a largo plazo ponen de manifiesto una baja toxicidad. No se ha descrito cardiotoxicidad. Parece ser poco frecuente el aumento de las enzimas hepáticas, sin secuelas clínicas asociadas.

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

Tras su administración oral, la moclobemida se absorbe por completo desde el tracto gastrointestinal a la circulación portal. Las concentraciones máximas del fármaco se alcanzan en un plazo de una hora tras la administración. Un primer paso metabólico hepático reduce la fracción de la dosis sistémicamente disponible (biodisponibilidad) de manera dependiente de la dosis. Sin embargo, la saturación de esta ruta metabólica durante la primera semana de tratamiento (300-600 mg/día) resulta en una biodisponibilidad oral que aumenta del 60 al 80% a partir de ese momento. Las concentraciones plasmáticas tras múltiples dosis de moclobemida se incrementan durante la primera semana de tratamiento y se estabilizan posteriormente. Cuando la dosis diaria se aumenta, se produce un incremento de las concentraciones en el nivel estable que es más que proporcional.

### **Distribución**

La moclobemida es lipofílica. El volumen de distribución es de unos 1,2 L/Kg. La fijación del fármaco a las proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina, es baja (50%).

Las cantidades de moclobemida que se excretan por la leche materna son insignificantes.

### **Metabolismo**

El fármaco se metaboliza casi por completo antes de ser eliminado del organismo. El metabolismo se produce fundamentalmente mediante reacciones oxidativas sobre el grupo morfolínico de la molécula. Los metabolitos activos observados en los experimentos in vitro o con animales, alcanzan sólo concentraciones plasmáticas muy pequeñas en el ser humano. Se ha observado que la moclobemida se metaboliza en parte por las isoenzimas polimórficas CYP2C19 y CYP2D6. Por lo tanto, el metabolismo de este principio activo puede verse afectado en metabolizadores lentos, bien sean genéticamente lentos o inducidos por medicamentos (vía inhibición metabólica). Los resultados obtenidos en dos estudios clínicos diseñados para investigar la magnitud de estos efectos, sugieren que debido a la existencia de múltiples vías metabólicas alternativas, dichos efectos no son terapéuticamente importantes y no deberían necesitar modificaciones de dosis.

### **Eliminación**

La moclobemida se elimina rápidamente del organismo. El aclaramiento total es de aproximadamente 20-50 L/h, y la semivida de eliminación durante dosis múltiples (300 mg dos veces al día) es aproximadamente de 3 horas, variando generalmente entre 2 a 4 horas en la mayoría de los pacientes. Menos del 1% de la dosis se elimina inalterada por vía renal. Los metabolitos se excretan, igualmente, por vía renal.

### **Farmacocinética en condiciones especiales**

La absorción y los parámetros de distribución no son distintos en los pacientes ancianos.

Las alteraciones renales no alteran las características de eliminación de la moclobemida.

En insuficiencia hepática avanzada el metabolismo de la moclobemida es más lento.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### **Manerix 150 mg:**

Lactosa monohidrato, almidón de maíz, povidona, carboximetilalmidón sódico (de patata), estearato de magnesio, hipromelosa, etilcelulosa, macrogol 6000, talco, dióxido de titanio (E 171) y óxido de hierro amarillo (E-172).

#### **Manerix 300 mg:**

Lactosa monohidrato, almidón de maíz, povidona, carboximetilalmidón sódico (de patata), estearato de magnesio, hipromelosa, etilcelulosa, macrogol 6000, talco y dióxido de titanio (E 171).

### **6.2 Incompatibilidades**

No aplicable.

### **6.3 Periodo de validez**

Manerix 150 mg: 5 años.

Manerix 300 mg: 5 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Ninguna.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Manerix 150 mg: Cajas con 30 y 100 comprimidos en blister de PVC/Alu.

Manerix 300 mg: Cajas con 30 y 60 comprimidos en blister de PVC/Alu.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación <y otras manipulaciones>**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

MEDA Pharma S.A.

Avda Castilla 2 (P.E. San Fernando)

28830 San Fernando de Henares (Madrid)

Tlfno : 91 669 93 00

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Manerix 150 mg: 59.169

Manerix 300 mg: 60.824

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización:

Manerix 150 mg, 6-02-1992

Manerix 300 mg, 19-12-1995

Fecha de la última renovación: Manerix 150 mg y 300 mg: 25-06-2008

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2011.