

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Manerix 150 mg comprimidos recubiertos con película.

Manerix 300 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido de Manerix 150 mg contiene 150 mg de moclobemida.

Cada comprimido de Manerix 300 mg contiene 300 mg de moclobemida.

Excipiente(s) con efecto conocido

Manerix 150 mg contiene 148 mg de latosa monohidrato por comprimido.

Manerix 300 mg contiene 26,5 mg de latosa monohidrato por 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 (ver sección 5.2). 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 (ver secciones 4.5 y 5.2).

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.

Población pediátrica

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

Forma de administración

Manerix son comprimidos recubiertos con película para su administración oral. La dosis se debe tomar después de las comidas.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Estados confusionales agudos.
- Niños. Moclobemida no se debe usar en pacientes pediátricos debido a la falta de experiencia clínica de este medicamento en niños.
- La administración conjunta de moclobemida con los siguientes medicamentos está contraindicada. (ver también sección 4.5):
 - Selegilina,
 - Bupropion,
 - Triptanes,
 - Petidina,
 - Tramadol,
 - Dextrometorfano,

Linezolid.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

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 neurolepticos 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.

En pacientes que estén tomando Manerix debe administrarse con precaución medicamentos adicionales que aumentan la serotonina, como son otros antidepresivos, en particular combinaciones de varios medicamentos. Esto es cierto especialmente con clomipramina (ver sección 4.5).

No se recomienda la coadministración de moclobemida junto a dextrometorfano (compuesto que puede formar parte de los medicamentos antigripales o antitusivos), (ver sección 4.5).

Los productos fitoterapéuticos que contienen hierba de San Juan (*Hypericum*) deben utilizarse con precaución en combinación con moclobemida ya que puede incrementar la concentración de serotonina.

Precauciones

Suicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

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.

El insomnio, nerviosismo o inquietud al inicio del tratamiento con moclobemida puede justificar una reducción de la dosis o un tratamiento temporal sintomático. En caso de aparición de manía o hipomanía, o la aparición de los primeros síntomas de estas reacciones (delirios de grandeza, hiperactividad (incluyendo el aumento del habla), impulso temerario), el tratamiento con moclobemida se interrumpirá y se iniciará un tratamiento alternativo.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración conjunta de Manerix con selegilina o con linezolid está contraindicada.

La administración conjunta de Manerix con triptanos está contraindicada ya que éstos son potentes receptores agonistas serotoninérgicos metabolizados por las monoaminoxidasas (MAOs) y varios enzimas del citocromo P450, dando lugar a un aumento en las concentraciones plasmáticas de los triptanos, por ej. sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan, almotriptan, naratriptan, frovatriptan y eletriptan.

La administración conjunta de Manerix con tramadol está contraindicada.

En los animales, la moclobemida potencia los efectos de los opiáceos. Por tanto, puede ser necesario un ajuste de la dosis con los siguientes opiáceos: morfina, fentanilo y codeína.

Está contraindicada la asociación de moclobemida con la petidina debido al aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico (confusión, fiebre, convulsiones, ataxia, hiperreflexia, mioclonus, diarrea).

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 (ver sección 4.4).

La dosis diaria de moclobemida debe reducirse a la mitad o a la tercera parte en pacientes cuyo metabolismo hepático está severamente inhibido por un medicamento que bloquea la actividad oxidasa microsómica de función mixta, tales como cimetidina (ver sección 4.2).

Se debe tener cuidado con el uso concomitante de medicamentos que son metabolizados por el CYP2C19 ya que moclobemida es un inhibidor de este enzima. La concentración plasmática de estos medicamentos como los inhibidores de la bomba de protones (ej., omeprazol, fluoxetina y fluvoxamina) puede aumentar cuando se utiliza de forma concomitante con moclobemida. Del mismo modo, moclobemida inhibe el metabolismo de omeprazol en los metabolizadores CYP2C19 dando lugar a una doble exposición al omeprazol.

Se debe tener cuidado con el uso concomitante de trimipramina y maprotilina ya que la concentración plasmática de estos inhibidores selectivos de la recaptación de monoamina aumenta tras la administración concomitante con moclobemida.

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

En pacientes que estén tomando Manerix deben administrarse con precaución medicamentos adicionales que aumentan la serotonina, como son otros antidepresivos, en particular combinaciones de varios medicamentos. Esto es cierto especialmente con antidepresivos como venlafaxina, fluvoxamina, clomipramina, citalopram, escitalopram, paroxetina, sertralina, bupropión. Esto es debido a que en casos aislados se ha observado una combinación de síntomas y signos graves, incluyendo hipertermia, confusión, hiperreflexia y mioclonus, que son indicativos de la hiperactividad serotoninérgica. Si ocurren estos

síntomas combinados, el paciente debe ser vigilado por un médico (y hospitalizado si fuese necesario) proporcionándole un tratamiento adecuado.

Podría iniciarse el tratamiento con un antidepresivo tricíclico u otro antidepresivo al día siguiente de la retirada de la moclobemida. Cuando se cambia de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina a Manerix, debe tenerse en consideración la vida media del anterior (ver sección 4.4). En general, se recomienda un intervalo de 14 días para el cambio de un inhibidor de la MAO irreversible a la moclobemida (ej., fenelzín, tranilcipromina).

No se recomienda el uso concomitante de hierba de San Juan (*Hypericum*) ya que ésta puede aumentar la concentración de serotonina en el sistema nervioso central.

Se han presentado casos aislados de reacciones adversas graves del sistema nervioso central tras la coadministración de moclobemida y dextrometorfano (ver sección 4.8). 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 (ver sección 4.4).

Los datos de estudios clínicos sugieren que no existe interacción entre moclobemida e hidroclorotiazida (HCT) en pacientes hipertensos, y con anticonceptivos orales, digoxina, fenprocumón y alcohol.

No se recomienda el uso concomitante de moclobemida con la sibutramina ya que ésta es un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina, lo que aumentaría el efecto de los inhibidores de la MAO.

No se aconseja el uso concomitante de dextropropoxifeno con moclobemida porque puede potenciar los efectos de dextropropoxifeno.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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.

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 (ver sección 5.3). Debería prestarse atención en la prescripción a mujeres embarazadas.

Lactancia

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.

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	Raras:	Disminución del apetito* Hiponatremia*
Trastornos psiquiátricos:	Muy frecuentes:	trastornos del sueño
	Frecuentes	Agitación, ansiedad, inquietud.
	Poco frecuentes:	Ideas suicidas Estados confusionales (los cuales se han resuelto rápidamente al interrumpir la terapia)
	Raras	Comportamientos suicidas, espejismo*
Trastornos del sistema nervioso:	Muy frecuentes:	Mareos, cefaleas
	Frecuentes:	Parestesia
	Poco frecuentes:	Disgeusia
Trastornos oculares:	Poco frecuentes:	Trastornos visuales
Trastornos vasculares:	Frecuentes:	Hipotensión
	Poco frecuentes:	Rubor
Trastornos gastrointestinales:	Muy frecuentes:	Sequedad de boca, náuseas
	Frecuentes:	Vómitos, diarrea, estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	Frecuentes:	Rash
	Poco frecuentes:	Edema, prurito, urticaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	Frecuentes:	Irritabilidad
	Poco frecuentes:	Astenia
Exploraciones complementarias:	Raras:	Síndrome serotoninérgico* (con la administración conjunta con medicamentos que aumentan la serotonina, tales como inhibidores de la recaptación de serotonina y muchos otros antidepresivos) Aumento de las enzimas hepáticas (sin estar asociadas a secuelas clínicas)

: Las reacciones adversas que no fueron registradas en estudios clínicos pero que lo fueron durante la post-comercialización se indican con un asterisco ()

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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales

sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>

4.9. Sobredosis

Signos

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.

Tratamiento

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 o Biotransformación

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, en general dichos efectos no son terapéuticamente importantes y no deberían necesitar modificaciones de dosis (ver sección 4.2).

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.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

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 preclínicos 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 y el desarrollo

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 procede.

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 blíster de PVC/Alu.

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

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Meda Pharma S.L.

C/General Aranzaz, 86

28027 Madrid

España

8. NUMERO(S) DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

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

Abril 2016

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)