

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zorix, 150 mg, comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de moclobemida, como substância ativa.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Lactose mono-hidratada – 73,5 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Os comprimidos são redondos, amarelos, biconvexos e ranhurados numa das faces

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zorix está indicado no tratamento das síndromas depressivas e da fobia social.

4.2 Posologia e modo de administração

Zorix destina-se a administração por via oral.

Os comprimidos devem ser administrados imediatamente após uma refeição.

Adultos:

Síndromas depressivas

A dose recomendada de Zorix é 300-600 mg/dia, administrados usualmente em duas ou três doses. A dose inicial recomendada é de 300 mg/dia, podendo ser aumentada para 600 mg/dia dependendo da gravidade da depressão.

A resposta individual pode permitir a redução da dose diária para 150 mg.

A dose não deverá ser aumentada antes do fim da primeira semana de tratamento, uma vez que a biodisponibilidade aumenta durante esse período (ver secção 5.2 Propriedades Farmacocinéticas).

O tratamento deverá prosseguir durante pelo menos 4-6 semanas de forma a estabelecer a eficácia do fármaco.

Fobia Social

A dose recomendada de Zorix é 600 mg/dia, em duas tomas diárias. A dose inicial deverá ser 300 mg/dia durante 3 dias e depois aumentada para 600 mg/dia. Não é recomendável continuar o tratamento com uma dosagem de 300mg/dia por mais de 3 dias, uma vez que a dose eficaz é 600 mg/dia. O tratamento com 600 mg/dia deve continuar por 8 a 12 semanas de forma a estabelecer a eficácia do fármaco. A fobia social pode ser uma doença crónica e é razoável considerar a continuação do tratamento num doente que esteja a responder ao tratamento. Resultados de estudos clínicos prolongados indicam que a eficácia do tratamento com Zorix é mantida com o uso continuado. Os doentes devem ser reavaliados periodicamente para determinar se necessitam de continuar o tratamento.

Instruções posológicas especiais

A dose de Zorix não tem necessariamente que ser ajustada nos doentes idosos ou nos doentes com insuficiência renal. Quando o metabolismo hepático está gravemente alterado por doença hepática ou está inibido por fármacos que inibam a função microsomal mista da atividade da oxidase (por ex. cimetidina), a dose diária de moclobemida deve ser reduzida para metade ou para 1/3 (ver secção 5.2)

População pediátrica

A utilização de moclobemida em crianças não é recomendada uma vez que a eficácia e segurança do fármaco nesta população ainda não foram estabelecidas.

4.3 Contraindicações

Zorix está contraindicado em caso de:

- Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- estados confusionais agudos
- doentes com feocromocitoma

Zorix não deve ser utilizado em crianças devido à falta de experiência clínica.

O uso concomitante de Zorix com selegilina é contraindicado (ver secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação).

Zorix não deve ser administrado concomitantemente com:

- petidina ou selegilina
- inibidores da recaptção da 5-hidroxitriptamina (5-HT), incluindo os que são antidepressivos tricíclicos, devido ao risco de precipitação de síndrome serotoninérgica.

Após a suspensão do tratamento com inibidores da recaptação da 5-HT, o tratamento com Zorix só poderá ser iniciado após um período de tempo equivalente a 4 - 5 vezes o tempo de semivida do fármaco ou dos seus metabolitos.

- dextrometorfano, presente em alguns medicamentos para a tosse. Foram relatados casos isolados de reações adversas graves no sistema nervoso central após a sua coadministração. (ver secção 4.5)

Zorix não deve ser administrado a crianças, devido à ausência de experiência clínica nesta população

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências

Tal como acontece com outros antidepressivos, o tratamento pode exacerbar os sintomas esquizofrénicos quando se trata de doentes depressivos que sofrem também de psicoses esquizofrénicas ou esquizo-afetivas. Em tais doentes deve manter-se, se possível, o tratamento prolongado com neurolépticos.

Não são normalmente necessárias restrições alimentares durante o tratamento com Zorix. No entanto, dado que alguns doentes podem apresentar hipersensibilidade à tiramina, todos os doentes devem ser alertados para evitarem o consumo de alimentos ricos em tiramina (por exemplo queijos, chocolate e vinho tinto).

Os doentes devem ser aconselhados a evitar substâncias simpaticomiméticas, tais como, Efedrina, pseudoefedrina e fenilpropanolamina, encontradas em medicamentos indicados para constipações e estados gripais.

Os doentes depressivos em que a principal manifestação clínica é a agitação ou excitação não devem ser tratados com Zorix. Podem apenas ser tratados com Zorix utilizando simultaneamente um medicamento sedativo (ex. benzodiazepina). O medicamento sedativo deve ser utilizado no máximo durante 2 a 3 semanas.

Se um episódio depressivo for tratado na doença bipolar, podem ser desencadeados episódios maníacos.

Doentes com esquizofrenia ou perturbações orgânicas esquizo-afetivas não devem ser tratados com Zorix, por não existirem dados clínicos.

Considerações farmacológicas teóricas indicam que os inibidores da MAO podem precipitar uma reação hipertensiva em doentes com tirotoxicose ou feocromocitoma. Como não há experiência da administração de moclobemida neste grupo de doentes, deve ter-se especial cuidado antes da prescrição de Zorix.

Nos doentes tratados com moclobemida a administração de outros fármacos que elevem a serotonina (como acontece com muitos antidepressivos, especialmente em associações farmacológicas múltiplas), deve revestir-se de cuidados especiais, particularmente a clomipramina (ver secção 4.5).

Em indivíduos suscetíveis pode ocorrer hipersensibilidade com sintomas de edema e erupção cutânea.

O desenvolvimento de hiponatremia (normalmente nos idosos, possivelmente devido a uma secreção inapropriada da hormona antidiurética) tem sido associado à utilização de todos os medicamentos antidepressivos, ainda que raramente com a utilização de Zorix (ver 4.8 Efeitos indesejáveis). O desenvolvimento de hiponatremia deve ser tido em consideração nos doentes que apresentem sintomas como confusão, convulsões ou sonolência.

Nos doentes deprimidos, a possibilidade de suicídio é inerente à sua patologia e pode persistir até à sua remissão; assim, estes doentes devem ser cuidadosamente vigiados. Não se recomenda a administração concomitante de moclobemida com dextrometorfano, presente em algumas formulações para a tosse (ver secção 4.5).

Precauções

Suicídio/ideação suicida/agravamento da situação clínica

A depressão está associada ao aumento do risco de ideação suicida, autoagressividade e suicídio (pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio).

O risco prevalece até que ocorra remissão significativa dos sintomas. Como durante as primeiras semanas ou mais de tratamento pode não se verificar qualquer melhoria, os doentes deverão ter uma vigilância mais rigorosa até essa melhoria ocorra. De acordo com a prática clínica, em geral o risco de suicídio pode aumentar nas fases iniciais da recuperação.

Outros distúrbios psiquiátricos para os quais o Zorix é prescrito podem estar associados ao aumento do risco de ideação/comportamentos relacionados com o suicídio. Adicionalmente, estas situações podem ser comórbidas com os distúrbios depressivos major. Consequentemente, no tratamento de doentes com outros distúrbios psiquiátricos deverão ser tomadas as mesmas precauções que aquando da terapêutica de doentes com distúrbios depressivos major. Consequentemente, no tratamento de doentes com outros distúrbios psiquiátricos deverão ser tomadas as mesmas precauções que aquando da terapêutica de doentes com distúrbios depressivos major.

Os doentes com história de pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio, que apresentem um grau significativo destes sintomas antes do início do tratamento, apresentam também um maior risco de ideação suicida ou de tentativa de suicídio, devendo por este motivo ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento. Uma meta-análise de estudos clínicos controlados com placebo em adultos com distúrbios

psiquiátricos demonstrou um aumento do risco de comportamentos relacionados com o suicídio em doentes com menos de 25 anos a tomar antidepressivos comparativamente aos doentes a tomar placebo. A terapêutica medicamentosa deverá ser acompanhada de uma monitorização rigorosa em particular nos doentes de maior risco especialmente na fase inicial do tratamento ou na sequência de alterações posológicas.

Os doentes, e os prestadores de cuidado de saúde, devem ser alertados para a necessidade de monitorização relativamente a qualquer agravamento da sua situação clínica, pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio e para procurar assistência médica imediatamente caso estes ocorram.

Zorix contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A administração concomitante de Zorix e petidina ou selegilina está contraindicada.

Nos estudos em animais foi observada potenciação dos efeitos dos opiáceos. A morfina e o fentanil devem ser utilizados com precaução. Pode ser necessário um ajuste da dose destes fármacos.

Não é recomendada a associação com petidina.

A cimetidina prolonga o metabolismo da moclobemida, pelo que a dose desta última deve ser reduzida (ver secção 4.2).

Em doentes aos quais é administrada moclobemida, a utilização adicional de fármacos que aumentam a serotonina especialmente em terapêuticas combinadas, tais como outros antidepressivos, deve ser feita com precaução, particularmente clomipramina. Em casos isolados, verificou-se uma combinação de sintomas e sinais graves, incluindo hipertermia, confusão, hiperreflexia e mioclonia, indicadores de atividade aumentada da serotonina.

Caso se verifique a ocorrência destes sintomas, o doente deve ser observado por um médico (se necessário hospitalizado) para receber o tratamento adequado.

A ação farmacológica de terapêuticas sistémicas com agentes simpaticomiméticos pode ser intensificada e prolongada com o tratamento concomitante com moclobemida.

Uma vez que a ação de Zorix é seletiva e reversível, o potencial de interação com a tiramina é ligeiro e transitório, conforme demonstrado em estudos em animais e seres humanos (ver secção 4.4). Quando a administração da moclobemida é feita após a refeição, a potenciação do efeito pressor foi ainda mais reduzida ou não ocorreu.

O tratamento com um antidepressivo tricíclico ou outro antidepressivo pode ser iniciado imediatamente após interrupção da terapêutica com Zorix (ou seja, sem período de

"wash-out") ou vice-versa desde que se cumpra o acima referenciado. Quando se muda o tratamento para Zorix a dose durante a primeira semana não deve exceder 300 mg/dia (ver secção 4.2)

Foram relatados casos isolados de reações adversas graves do sistema nervoso central após administração concomitante de moclobemida e dextrometorfano. Os medicamentos para a tosse e constipações contendo dextrometorfano não devem ser tomados sem prévia consulta a um médico e, se possível deve recorrer-se a medicamentos alternativos (ver secção 4.4).

4.6 Gravidez e aleitamento

Estudos de reprodução realizados em animais não revelaram qualquer risco para o feto, mas não foi ainda estabelecida a segurança de Zorix na gravidez humana. Desta forma, durante a gravidez devem ser avaliados os benefícios da terapêutica face aos potenciais riscos para o feto.

Uma vez que apenas uma pequena quantidade de moclobemida passa para o leite materno (aproximadamente 1/30 da dose da mãe quando corrigida de acordo com o peso corporal), os benefícios da manutenção da terapêutica durante a amamentação devem ser avaliados face aos potenciais riscos para a criança.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Em geral, Zorix não influencia a capacidade de executar as atividades que exigem um total estado de alerta. No entanto, a reação individual dos doentes deve ser observada no início do tratamento.

4.8 Efeitos indesejáveis

Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as seguintes reações adversas são classificadas quanto à frequência (número expectável de doentes que experienciam a reação), segundo a convenção:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)

Muito raro ($< 1/10000$)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito raro Hiponatremia

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequência desconhecida Distúrbios do sono, agitação, ansiedade, inquietação, ideação e comportamentos suicidas

Muito raro	Estado confusional (rapidamente solucionado com a descontinuação do tratamento)
Doenças do sistema nervoso	
Frequência desconhecida	Tonturas, cefaleias, parestesia
Afeções oculares	
Frequência desconhecida	Distúrbios visuais
Vasculopatias	
Frequência desconhecida	Rubor
Doenças gastrointestinais	
Frequência desconhecida	Secura da boca, náuseas, vômitos, diarreia, obstipação
Afeções da pele e tecidos subcutâneos	
Frequência desconhecida	Edema, erupção cutânea, prurido, urticária
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequência desconhecida	Irritabilidade
Em investigação	
Muito raro	Aumento enzimas hepáticas (sem que haja sequelas clínicas associadas)
Frequência desconhecida	Síndrome serotorinérgico pela coadministração com fármacos que potenciam o efeito da serotonina, tais como inibidores da recaptção da serotonina ou outros antidepressivos

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Zorix está descrito como seguro em caso de sobredosagem. A sobredosagem de moclobemida isolada induz geralmente alterações ligeiras e reversíveis do SNC e irritação gastrointestinal. O tratamento da sobredosagem deve ter como objetivo a manutenção das funções vitais.

Tal como acontece com outros antidepressivos, as sobredosagens mistas com moclobemida e outros fármacos (como por exemplo, outros fármacos de atuação no SNC) podem por em causa a vida do doente. Desta forma, o doente deve ser hospitalizado e monitorizado de forma a receber o tratamento apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.9.3 - Sistema nervoso central; Psicofármacos; Antidepressores
Código ATC: N06A G02

A moclobemida é um antidepressivo que atua sobre o sistema de neurotransmissão monoaminérgico cerebral por inibição reversível das monoaminoxidases preferencialmente do tipo A. Deste modo, diminui o metabolismo da norepinefrina, dopamina e da serotonina levando a um aumento das concentrações extracelulares destes neurotransmissores. Em resultado do seu efeito benéfico no humor e na atividade psicomotora, a moclobemida melhora os sintomas de disforia, cansaço extremo, incapacidade de concentração e de condução. Estes efeitos surgem mais frequentemente durante a primeira semana de tratamento. A moclobemida também melhora os sintomas relacionados com a fobia social.

Apesar da moclobemida não ter propriedades sedativas, melhora a qualidade do sono nos doentes mais deprimidos em apenas alguns dias. A moclobemida não afeta a capacidade de reação. Não foi observada toxicidade cardíaca.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção: administrado por via oral, a moclobemida é completamente absorvida a partir do trato gastrointestinal pela via portal. As concentrações plasmáticas máximas de moclobemida são geralmente atingidas uma hora após a administração. O efeito de primeira passagem pelo fígado reduz a fração da dose disponível sistemicamente (biodisponibilidade), sendo esta redução dependente da dose. No entanto, a saturação destes mecanismos metabólicos durante a primeira semana de tratamento (300-600 mg/dia) resulta numa biodisponibilidade oral praticamente completa.

Com as doses múltiplas, as concentrações plasmáticas de moclobemida aumentam durante a primeira semana de tratamento mantendo-se depois constantes. Quando se aumenta a dose diária, há um aumento da concentração no estado de equilíbrio de forma não proporcional para valores superiores aos esperados.

Distribuição: a moclobemida é lipofílica. O volume de distribuição (V_{ss}) é cerca de 1,0 l/kg. A ligação às proteínas plasmáticas, sobretudo à albumina, é baixa (50%).

Biotransformação: a moclobemida é quase totalmente metabolizada antes da sua eliminação. O metabolismo processa-se sobretudo por reações oxidativas da fração morfolínica da molécula. Os metabolitos ativos estão presentes na circulação sistémica do ser humano em concentrações muito baixas. Os principais metabolitos são um derivado lactâmico e um derivado N-óxido.

Foi demonstrado que a moclobemida é metabolizada em parte pelas isoenzimas polimórficas CYP2C19 e CYP2D6. Assim o metabolismo do fármaco pode ser afetado geneticamente ou por indução de fármacos metabolizantes fracos (inibidores metabólicos). Foram realizados dois estudos para investigar a magnitude destes efeitos sugerindo que, devido à presença de vários mecanismos metabólicos alternativos, não apresentam significado clínico e não necessitam de alterações da dose.

Eliminação: a moclobemida é rapidamente eliminada por via metabólica. A depuração total é cerca de 20 a 50 l/hora. A semivida de eliminação, durante o tratamento com doses múltiplas (300 mg 2 vezes por dia), é de aproximadamente 3 horas apresentando, na maior parte dos doentes, intervalos de 2 a 4 horas. Menos de 1% da dose é excretada por via renal na forma não metabolizada. Os metabolitos são também eliminados por via renal.

Quantidades insignificantes são excretadas no leite materno.

Farmacocinética em grupos especiais de doentes

Doentes idosos: a absorção e os parâmetros de biodisponibilidade mantêm-se inalterados no doente idoso.

População pediátrica

A utilização de moclobemida em crianças não é recomendada uma vez que a eficácia e segurança do fármaco nesta população ainda não foram estabelecidas.

Doentes com alteração da função renal: a eliminação da moclobemida não é afetada por doenças renais.

Doentes com alteração da função hepática: nos doentes com insuficiência hepática o metabolismo da moclobemida apresenta-se reduzido (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não aplicável.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

Amido de milho pré-gelificado
Lactose mono-hidratada
Carboximetilamido sódico (tipo A)
Povidona
Estearato de magnésio.

Revestimento:

Hipromelose
Polioxil-8-estearato
Celulose microcristalina
Propilenoglicol
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de Ferro (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de 10 e 60 comprimidos revestidos por película, acondicionados em blister de Alumínio/PVC.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Decomed Farmacêutica, Lda.
Rua Sebastião e Silva, n.º 56
2745-838 Massamá
Portugal

Telefone: 214389460

Fax: 214389469

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5393111 - 10 comprimidos revestidos por película, 150 mg, blisters de Alumínio/PVC.

Nº de registo: 5393129 - 60 comprimidos revestidos por película, 150 mg, blisters de Alumínio/PVC.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 junho 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

06/11/2018

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zorix 300 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

A substância ativa é a moclobemida. Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de moclobemida (DCI).

Excipiente(s) com efeito conhecido:
Lactose mono-hidratada - 147 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zorix está indicado no tratamento das síndromas depressivas e da fobia social.

4.2 Posologia e modo de administração

Zorix destina-se a administração por via oral.

Os comprimidos devem ser administrados imediatamente após uma refeição.

Adultos:

Síndromas depressivas

A dose recomendada de Zorix é 300-600 mg/dia, administrados usualmente em duas ou três doses. A dose inicial recomendada é de 300 mg/dia, podendo ser aumentada para 600 mg/dia dependendo da gravidade da depressão. A resposta individual pode permitir a redução da dose diária para 150 mg.

A dose não deverá ser aumentada antes do fim da primeira semana de tratamento, uma vez que a biodisponibilidade aumenta durante esse período (ver secção 5.2).

O tratamento deverá prosseguir durante pelo menos 4-6 semanas de forma a estabelecer a eficácia do fármaco.

Fobia Social

A dose recomendada de Zorix é 600 mg/dia, em duas tomas diárias. O tratamento com 600 mg/dia deve continuar por 8 a 12 semanas de forma a estabelecer a eficácia do fármaco. A fobia social pode ser uma doença crónica e é razoável considerar a continuação do tratamento num doente que esteja a responder ao tratamento. Resultados de estudos clínicos prolongados indicam que a eficácia do tratamento com Zorix é mantida com o uso continuado. Os doentes devem ser reavaliados periodicamente para determinar se necessitam de tratamento posterior.

Idosos: Os doentes idosos não requerem ajustes especiais da dose de Zorix.

População pediátrica

A utilização de moclobemida em crianças não é recomendada uma vez que a eficácia e segurança do fármaco nesta população ainda não foram estabelecidas.

Dose na insuficiência renal e hepática: Os doentes com insuficiência renal não requerem ajustes especiais da dose de Zorix. Quando o metabolismo hepático está gravemente alterado por doença hepática ou por fármacos que inibam a atividade da monooxigenase microsomal (ex. cimetidina), os níveis plasmáticos normais podem ser conseguidos reduzindo a dose diária de Zorix para metade ou um terço.

4.3 Contraindicações

Zorix está contraindicado em caso de:

- Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- estados confusionais agudos
- doentes com feocromocitoma

Zorix não deve ser administrado concomitantemente com:

- petidina ou selegilina
- inibidores da recaptção da 5-hidroxitriptamina (5-HT), incluindo os que são antidepressivos tricíclicos.

Zorix não deve ser administrado a crianças, devido à ausência de experiência clínica nesta população

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências

Tal como acontece com outros antidepressivos, o tratamento pode exacerbar os sintomas esquizofrénicos quando se trata de doentes depressivos que sofrem também de

psicoses esquizofrénicas ou esquizo-afetivas. Em tais doentes deve manter-se, se possível, o tratamento prolongado com neurolépticos.

Não são normalmente necessárias restrições alimentares durante o tratamento com Zorix. No entanto, dado que alguns doentes podem apresentar hipersensibilidade à tiramina, todos os doentes devem ser alertados para evitarem o consumo de alimentos ricos em tiramina (por exemplo queijos, chocolate e vinho tinto).

Os doentes devem ser aconselhados a evitar substâncias simpaticomiméticas, tais como, Efedrina, pseudoefedrina e fenilpropanolamina, encontradas em medicamentos indicados para constipações e estados gripais.

Em indivíduos suscetíveis pode ocorrer hipersensibilidade com sintomas de edema e erupção cutânea.

Considerações farmacológicas teóricas indicam que os inibidores da MAO podem precipitar uma reação hipertensiva em doentes com tirotoxicose ou feocromocitoma. Como não há experiência da administração de moclobemida neste grupo de doentes, deve ter-se especial cuidado antes da prescrição de Zorix.

Nos doentes tratados com moclobemida a administração de outros fármacos que elevem a serotonina (como acontece com muitos antidepressivos, especialmente em associações farmacológicas múltiplas), deve revestir-se de cuidados especiais, particularmente a clomipramina (ver secção 4.5).

Não se recomenda a administração concomitante de moclobemida com dextrometorfano, presente em algumas formulações para a tosse (ver secção 4.5).

Precauções

Suicídio/ideação suicida/agravamento da situação clínica

Nos doentes deprimidos, a possibilidade de suicídio é inerente à sua patologia e pode persistir até à sua remissão; assim, estes doentes devem ser cuidadosamente vigiados.

A depressão está associada ao aumento do risco de ideação suicida, auto-agressividade e suicídio (pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio).

O risco prevalece até que ocorra remissão significativa dos sintomas. Como durante as primeiras semanas ou mais de tratamento pode não se verificar qualquer melhoria, os doentes deverão ter uma vigilância mais rigorosa até essa melhoria ocorra. De acordo com a prática clínica, em geral o risco de suicídio pode aumentar nas fases iniciais da recuperação.

Outros distúrbios psiquiátricos para os quais o Zorix é prescrito podem estar associados ao aumento do risco de ideação/comportamentos relacionados com o suicídio. Adicionalmente, estas situações podem ser co-mórbidas com os distúrbios depressivos major. Consequentemente, no tratamento de doentes com outros distúrbios psiquiátricos deverão ser tomadas as mesmas precauções que aquando da terapêutica de doentes com

distúrbios depressivos major. Consequentemente, no tratamento de doentes com outros distúrbios psiquiátricos deverão ser tomadas as mesmas precauções que aquando da terapêutica de doentes com distúrbios depressivos major.

Os doentes com história de pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio, que apresentem um grau significativo destes sintomas antes do início do tratamento, apresentam também um maior risco de ideação suicida ou de tentativa de suicídio, devendo por este motivo ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento. Uma meta-análise de estudos clínicos controlados com placebo em adultos com distúrbios psiquiátricos demonstrou um aumento do risco de comportamentos relacionados com o suicídio em doentes com menos de 25 anos a tomar antidepressivos comparativamente aos doentes a tomar placebo. A terapêutica medicamentosa deverá ser acompanhada de uma monitorização rigorosa em particular nos doentes de maior risco especialmente na fase inicial do tratamento ou na sequência de alterações posológicas.

Os doentes, e os prestadores de cuidado de saúde, devem ser alertados para a necessidade de monitorização relativamente a qualquer agravamento da sua situação clínica, pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio e para procurar assistência médica imediatamente caso estes ocorram.

Zorix contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A administração concomitante de Zorix e selegilina está contraindicada.

Nos estudos em animais foi observada potenciação dos efeitos dos opiáceos. A morfina e o fentanil devem ser utilizados com precaução. Pode ser necessário um ajuste da dose destes fármacos.

Não é recomendada a associação com petidina.

Uma vez que a ação de Zorix é seletiva e reversível, o potencial de interação com a tiramina é ligeiro e transitório, conforme demonstrado em estudos em animais e seres humanos (ver secção 4.4). Quando a administração da moclobemida é feita após a refeição, a potenciação do efeito pressor foi ainda mais reduzida ou não ocorreu.

A cimetidina prolonga o metabolismo da moclobemida, pelo que a dose desta última deve ser reduzida (ver secção 4.2).

A ação farmacológica de terapêuticas sistémicas com agentes simpaticomiméticos pode ser intensificada e prolongada com o tratamento concomitante com moclobemida.

Em doentes aos quais é administrada moclobemida, a utilização adicional de fármacos que aumentam a serotonina especialmente em terapêuticas combinadas, tais como

outros antidepressivos, deve ser feita com precaução, particularmente clomipramina. Em casos isolados, verificou-se uma combinação de sintomas e sinais graves, incluindo hipertermia, confusão, hiperreflexia e mioclonia, indicadores de atividade aumentada da serotonina.

Caso se verifique a ocorrência destes sintomas, o doente deve ser observado por um médico (se necessário hospitalizado) para receber o tratamento adequado.

O tratamento com um antidepressivo tricíclico ou outro antidepressivo pode ser iniciado imediatamente após interrupção da terapêutica com Zorix (ou seja, sem período de "wash-out") ou vice-versa desde que se cumpra o acima referenciado. Quando se muda o tratamento para Zorix a dose durante a primeira semana não deve exceder 300 mg/dia (ver secção 4.2).

Foram relatados casos isolados de reações adversas graves do sistema nervoso central após administração concomitante de moclobemida e dextrometorfano. Os medicamentos para a tosse e constipações contendo dextrometorfano não devem ser tomados sem prévia consulta a um médico e, se possível deve recorrer-se a medicamentos alternativos (ver secção 4.4).

4.6 Gravidez e aleitamento

Estudos de reprodução realizados em animais não revelaram qualquer risco para o feto, mas não foi ainda estabelecida a segurança de Zorix na gravidez humana. Desta forma, durante a gravidez devem ser avaliados os benefícios da terapêutica face aos potenciais riscos para o feto.

Uma vez que apenas uma pequena quantidade de moclobemida passa para o leite materno (aproximadamente 1/30 da dose da mãe quando corrigida de acordo com o peso corporal), os benefícios da manutenção da terapêutica durante a amamentação devem ser avaliados face aos potenciais riscos para a criança.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Em geral, Zorix não influencia a capacidade de executar as atividades que exigem um total estado de alerta. No entanto, a reação individual dos doentes deve ser observada no início do tratamento.

4.8 Efeitos indesejáveis

Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as seguintes reações adversas são classificadas quanto à frequência (número expectável de doentes que experienciam a reação), segundo a convenção:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)

Muito raro ($< 1/10.000$)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito raro Hiponatremia

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequência desconhecida Distúrbios do sono, agitação, ansiedade, inquietação, ideação e comportamentos suicidas

Muito raro Estado confusional (rapidamente solucionado com a descontinuação do tratamento)

Doenças do sistema nervoso

Frequência desconhecida Tonturas, cefaleias, parestesia

Afeções oculares

Frequência desconhecida Distúrbios visuais

Vasculopatias

Frequência desconhecida Rubor

Doenças gastrointestinais

Frequência desconhecida Secura da boca, náuseas, vómitos, diarreia, obstipação

Afeções da pele e tecidos subcutâneos

Frequência desconhecida Edema, erupção cutânea, prurido, urticária

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequência desconhecida Irritabilidade

Em investigação

Muito raro Aumento enzimas hepáticas

(sem que haja sequelas clínicas associadas)

Frequência desconhecida Síndrome serotorinérgico pela coadministração com fármacos que potenciam o efeito da serotonina, tais como inibidores da recaptção da serotonina ou outros antidepressivos

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pedem-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Zorix está descrito como seguro em caso de sobredosagem. A sobredosagem de moclobemida isolada induz geralmente alterações ligeiras e reversíveis do SNC e irritação gastrointestinal. O tratamento da sobredosagem deve ter como objetivo a manutenção das funções vitais.

Tal como acontece com outros antidepressivos, as sobredosagens mistas com moclobemida e outros fármacos (como por exemplo, outros fármacos de atuação no SNC) podem por em causa a vida do doente. Desta forma, o doente deve ser hospitalizado e monitorizado de forma a receber o tratamento apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.9.3 - Sistema nervoso central; Psicofármacos; Antidepressores

Código ATC: N06A G02

A moclobemida é um antidepressivo que atua sobre o sistema de neurotransmissão monoaminérgico cerebral por inibição reversível das monoaminoxidases preferencialmente do tipo A. Deste modo, diminui o metabolismo da norepinefrina, dopamina e da serotonina levando a um aumento das concentrações extracelulares destes neurotransmissores. Em resultado do seu efeito benéfico no humor e na atividade psicomotora, a moclobemida melhora os sintomas de disforia, cansaço extremo, incapacidade de concentração e de condução. Estes efeitos surgem mais frequentemente durante a primeira semana de tratamento. A moclobemida também melhora os sintomas relacionados com a fobia social.

Apesar da moclobemida não ter propriedades sedativas, melhora a qualidade do sono nos doentes mais deprimidos em apenas alguns dias. A moclobemida não afeta a capacidade de reação. Não foi observada toxicidade cardíaca.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção: administrado por via oral, a moclobemida é completamente absorvida a partir do trato gastrointestinal pela via portal. As concentrações plasmáticas máximas de

moclobemida são geralmente atingidas uma hora após a administração. O efeito de primeira passagem pelo fígado reduz a fração da dose disponível sistemicamente (biodisponibilidade), sendo esta redução dependente da dose. No entanto, a saturação destes mecanismos metabólicos durante a primeira semana de tratamento (300-600 mg/dia) resulta numa biodisponibilidade oral praticamente completa.

Com as doses múltiplas, as concentrações plasmáticas de moclobemida aumentam durante a primeira semana de tratamento mantendo-se depois constantes. Quando se aumenta a dose diária, há um aumento da concentração no estado de equilíbrio de forma não proporcional para valores superiores aos esperados.

Distribuição: a moclobemida é lipofílica. O volume de distribuição (V_{ss}) é cerca de 1,2 l/kg. A ligação às proteínas plasmáticas, sobretudo à albumina, é baixa (50%).

Quantidades insignificantes são excretadas no leite materno.

Biotransformação: a moclobemida é quase totalmente metabolizada antes da sua eliminação. O metabolismo processa-se sobretudo por reações oxidativas da fração morfolínica da molécula. Os metabolitos ativos estão presentes na circulação sistémica do ser humano em concentrações muito baixas. Os principais metabolitos são um derivado lactâmico e um derivado N-óxido.

Foi demonstrado que a moclobemida é metabolizada em parte pelas isoenzimas polimórficas CY2C9 e CY2D6. Assim o metabolismo do fármaco pode ser afetado geneticamente ou por indução de fármacos metabolizantes fracos (inibidores metabólicos). Foram realizados dois estudos para investigar a magnitude destes efeitos sugerindo que, devido à presença de vários mecanismos metabólicos alternativos, não apresentam significado clínico e não necessitam de alterações da dose.

Eliminação: a moclobemida é rapidamente eliminada por via metabólica. A depuração total é cerca de 20 a 50 l/hora. A semi-vida de eliminação, durante o tratamento com doses múltiplas (300 mg 2 vezes por dia), é de aproximadamente 3 horas apresentando, na maior parte dos doentes, intervalos de 2 a 4 horas. Menos de 1% da dose é excretada por via renal na forma não metabolizada. Os metabolitos são também eliminados por via renal.

Farmacocinética em grupos especiais de doentes

Doentes idosos: a absorção e os parâmetros de biodisponibilidade mantêm-se inalterados no doente idoso.

População pediátrica

A utilização de moclobemida em crianças não é recomendada uma vez que a eficácia e segurança do fármaco nesta população ainda não foram estabelecidas.

Doentes com alteração da função renal: a eliminação da moclobemida não é afetada por doenças renais.

Doentes com alteração da função hepática: nos doentes com insuficiência hepática o metabolismo da moclobemida apresenta-se reduzido (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos no animal efetuados a curto e longo prazo indicam baixa toxicidade. Não são conhecidos outros dados de segurança pré-clínica relevantes para o Homem.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

Amido de milho pré-gelificado

Lactose mono-hidratada

Carboximetilamido sódico (tipo A)

Povidona

Estearato de magnésio.

Revestimento:

Hipromelose

Estearato de polietilenoglicol 400

Celulose microcristalina

Propilenoglicol

Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de 10 e 60 comprimidos revestidos por película, acondicionados em blister de Alumínio/PVC.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Decomed Farmacêutica, Lda.

Rua Sebastião e Silva, n.º 56

2745-838 Massamá

Portugal

Telefone: 214389460

Fax: 214389469

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5516687 - 10 comprimidos revestidos por película, 300 mg, blisters de Alumínio/PVC.

Nº de registo: 5516786 - 60 comprimidos revestidos por película, 300 mg, blisters de Alumínio/PVC.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 setembro 2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

06/11/2018