

Aurorix[®]
(moclobemida)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Comprimidos revestidos
150 e 300 mg

Antidepressivo

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 150 mg em caixa contendo 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 300 mg em caixa contendo 30 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Aurorix® 150 mg

Princípio ativo: moclobemida.....150 mg

Excipientes: lactose monoidratada, amido, amidoglicolato de sódio, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, etilcelulose, talco, macrogol, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

Aurorix® 300 mg

Princípio ativo: moclobemida..... 300 mg

Excipientes: lactose monoidratada, amido, amidoglicolato de sódio, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, etilcelulose, talco, macrogol e dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento de síndromes depressivas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A grande maioria dos estudos comparativos e de metanálise realizados demonstra que no tratamento agudo da depressão, **Aurorix®** é mais eficaz que placebo e tão eficaz quanto os antidepressivos tricíclicos e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina. O risco de desenvolver um episódio de mania em pacientes com depressão bipolar parece não ser maior com **Aurorix®**, quando comparado com outros antidepressivos.

Referências bibliográficas

1. Bonnet, U.: Moclobemide: Evolution, Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties. *CNS Drug Reviews* 2002; Vol 8 (3): 283-308.
2. Bonnet, U.: Moclobemide: Therapeutic Use and Clinical Studies. *CNS Drug Reviews* 2003; Vol 9, (1): 97-140.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Aurorix[®] é um antidepressivo que atua sobre o sistema neurotransmissor monoaminérgico do cérebro. Sua ação é devida à inibição reversível da monoamino oxidase, especialmente a monoamino oxidase A. O metabolismo da norepinefrina, da serotonina e da dopamina é diminuído por esse efeito, o que acarreta concentrações aumentadas desses neurotransmissores. Como resultado da melhoria do humor e da atividade psicomotora, **Aurorix**[®] promove alívio de sintomas, tais como disforia, exaustão, falta de iniciativa e dificuldade de concentração. Na maioria dos casos, esses efeitos surgem na primeira semana de tratamento. Embora **Aurorix**[®] não apresente propriedades sedativas, na maioria dos pacientes depressivos ocorre melhora da qualidade do sono em poucos dias. **Aurorix**[®] não afeta a capacidade de atenção. Estudos em animais, a curto e longo prazo, indicaram baixa toxicidade. Não foi observada toxicidade cardíaca.

Farmacocinética

Absorção

Após administração oral, a moclobemida é completamente absorvida, passando para a circulação portal por meio do trato gastrointestinal. Picos de concentração plasmática são geralmente alcançados em até uma hora após a administração. Sua primeira passagem hepática provoca redução dose dependente da fração do princípio ativo disponível em nível sistêmico (biodisponibilidade).

Entretanto, a saturação dessa via metabólica durante a primeira semana de tratamento (300 - 600 mg/dia), resulta, logo após, em uma biodisponibilidade oral completa. Após doses repetidas, as concentrações plasmáticas de moclobemida aumentam durante a primeira semana de tratamento e se estabilizam em seguida. Quando a dose diária é aumentada, ocorre uma elevação proporcionalmente maior nas concentrações do estado de equilíbrio dinâmico ("*steady-state*").

Distribuição

A moclobemida é lipofílica. O volume de distribuição (V_{ss}) é de cerca de 1,0 L/kg. A ligação às proteínas plasmáticas, principalmente albumina, é baixa (50%). A moclobemida passa para o leite materno em quantidades mínimas.

Metabolismo

A moclobemida é quase inteiramente metabolizada antes de sua eliminação. A metabolização ocorre em grande parte por meio de reações oxidativas sobre a fração morfolina da molécula. Metabólitos ativos estão presentes na circulação sistêmica no ser humano apenas em concentrações muito baixas. Os principais metabólitos encontrados no plasma são um derivado lactâmico e um derivado N – oxidado. A moclobemida é metabolizada em parte pelas isoenzimas polimórficas CYP2C19 e CYP2D6. Desse modo, o metabolismo dessas drogas pode ser afetado em pacientes ditos metabolizadores pobres, seja de origem genética ou por indução de medicamentos (via inibidores metabólicos). Dois estudos conduzidos para investigar a magnitude desses efeitos sugerem que, por causa da presença de múltiplas vias metabólicas alternativas, em geral eles não teriam importância terapêutica e não deveriam necessitar de modificações na dosagem.

Eliminação

A moclobemida é rapidamente eliminada por processos metabólicos. A depuração total é de, aproximadamente, 20 - 50 L/hora. A meia-vida de eliminação durante o tratamento multidosado (300 mg, duas vezes ao dia) é de, aproximadamente, 3 horas e geralmente varia de 2 a 4 horas na maioria dos pacientes. Menos de 1% da dose é excretada inalterada via renal. Os metabólitos também são eliminados por via renal.

Farmacocinética em populações especiais

Idosos

Absorção e outros parâmetros não se alteram em idosos.

Pacientes com insuficiência renal

Patologias renais não alteram a eliminação de **Aurorix**[®].

Pacientes com insuficiência hepática

Pacientes com insuficiência hepática em estágio avançado apresentam redução no metabolismo de **Aurorix**[®] (vide item “Posologia”).

Segurança pré-clínica

Dados pré-clínicos, baseados em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose única e repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade reprodutiva não revelaram riscos especiais para seres humanos associados com **Aurorix**[®].

4. CONTRAINDICAÇÕES

Caso haja hipersensibilidade à moclobemida ou a qualquer substância contida no comprimido, **Aurorix**[®] não deve ser ingerido.

Aurorix[®] é contraindicado em estados de confusão aguda.

A coadministração de **Aurorix**[®] com selegilina, bupropiona, triptanos, petidina, tramadol, dextrometorfano e linezolida é contraindicada (vide item “Interações Medicamentosas”).

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças.

Não há dados clínicos sobre a ação de **Aurorix**[®] em crianças.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Como ocorre com outros antidepressivos, é possível haver piora dos sintomas esquizofrênicos durante o tratamento de pacientes depressivos que apresentam psicose esquizofrênica ou esquizoafetiva. O tratamento com neurolépticos a longo prazo deve, se possível, ser mantido nesses pacientes.

Geralmente, durante o tratamento com **Aurorix**[®], não são necessárias restrições especiais da dieta. Uma vez que alguns pacientes depressivos podem apresentar hipersensibilidade à tiramina, todos os pacientes devem ser alertados para evitar o consumo de grandes quantidades de alimentos ricos em tiramina.

Pensamentos suicidas, autoagressão e suicídio (eventos relacionados a suicídio) estão normalmente associados com as condições para as quais **Aurorix**[®] é prescrito, mas a possibilidade de aumento do risco desse tipo de evento em pacientes tratados com antidepressivos não pode ser excluída.

A depressão está associada ao risco aumentado de pensamentos suicidas, autoagressão e suicídio (eventos relacionados a suicídio). O risco persiste até que ocorra remissão significativa. Como o progresso pode não ocorrer durante as primeiras semanas de tratamento, os pacientes devem ser monitorados até que melhorem. Experiências clínicas em geral demonstram que o risco de suicídio pode aumentar nos primeiros estágios de recuperação.

Outras condições psiquiátricas para as quais **Aurorix**[®] é prescrito podem estar associadas também a aumento do risco de eventos relacionados ao suicídio. Além disso, essas condições podem se apresentar como comorbidades à depressão maior. As mesmas precauções adotadas no tratamento de pacientes com depressão maior são válidas para pacientes com outros distúrbios psiquiátricos.

Pacientes com histórico de eventos relacionados a suicídio ou aqueles que apresentam grau significativo de ideação suicida, principalmente no início do tratamento, têm maior incidência de pensamentos ou eventos suicidas e devem ser submetidos a monitoramento cuidadoso durante o tratamento. Uma metanálise de estudos clínicos com antidepressivos, placebo controlados, em pacientes adultos com distúrbios psiquiátricos, mostrou aumento de risco de comportamento suicida com antidepressivos, quando comparados ao placebo, em pacientes com menos de 25 anos. O tratamento farmacológico desses pacientes, em particular daqueles de alto risco, deve ser supervisionado cuidadosamente, especialmente no início do tratamento e durante as mudanças de doses. Pacientes (e seus cuidadores) devem ser alertados sobre a necessidade de monitorar qualquer piora clínica, comportamento e/ou ideação suicida, ou ainda mudanças de

comportamento, assim como procurar cuidado médico imediatamente no caso de apresentarem os sinais citados.

Insônia, agitação ou nervosismo no início do tratamento com **Aurorix**[®] podem justificar uma redução da dose ou tratamento sintomático temporário. No caso de ocorrência de mania ou hipomania, ou o aparecimento dos primeiros sintomas dessas reações (grandiosidade, hiperatividade - incluindo o aumento da fala -, impulsividade imprudente), o tratamento com **Aurorix**[®] será interrompido e tratamento alternativo será iniciado.

Pode ocorrer hipersensibilidade em indivíduos suscetíveis. Os sintomas podem incluir erupções cutâneas e edema.

Considerações farmacológicas de natureza teórica indicam que os IMAO em geral podem desencadear crise hipertensiva em pacientes com tireotoxicose ou feocromocitoma. Na ausência de experiência clínica com **Aurorix**[®] nesses grupos, é recomendada cautela na prescrição do medicamento a esses pacientes.

Produtos fitoterápicos contendo erva de São João (hipérico) devem ser utilizados com cuidado em combinação com **Aurorix**[®], uma vez que essa combinação pode aumentar a concentração de serotonina.

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de Lapp lactase ou má absorção de glicose-galactose não devem utilizar **Aurorix**[®].

Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Os estudos em animais não demonstraram nenhum risco relevante para o feto. Porém, a segurança do uso de **Aurorix**[®] em mulheres grávidas não foi estabelecida. Portanto, os benefícios do tratamento e a possibilidade de risco para o feto devem ser avaliados.

Embora a passagem de **Aurorix**[®] para o leite materno seja mínima (aproximadamente 1/30 da dose materna, corrigida a diferença de peso corpóreo), os benefícios da terapia para a mãe diante dos possíveis riscos para a criança devem ser avaliados.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Durante o tratamento com **Aurorix**[®] não é esperada diminuição no desempenho em atividades que exijam plena capacidade de atenção (por exemplo, condução de veículos). Entretanto, a exemplo do que acontece ao se iniciar qualquer tratamento com uma nova medicação, cuidados devem ser tomados em relação a esse tipo de atividade durante a fase inicial do tratamento.

Aurorix[®] não deve ser utilizado em crianças, uma vez que ainda não se dispõe de estudos nessa faixa etária.

Até o momento, não há informações de que **Aurorix**[®] (moclobemida) possa causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração concomitante de **Aurorix**[®] com selegilina ou com linezolida é contraindicada.

A administração concomitante de **Aurorix**[®] com triptanos é contraindicada, pois esses medicamentos são potentes agonistas dos receptores de serotonina, sendo metabolizados por monoamino oxidases (MAOs) e várias enzimas do citocromo P450. Além disso, ocorre aumento das concentrações plasmáticas dos triptanos, como sumatriptano, rizatriptano, zolmitriptano, almotriptano, naratriptano, frovatriptano e eletriptano.

A administração concomitante de **Aurorix**[®] com tramadol é contraindicada.

Em animais, a moclobemida potencializa os efeitos dos opiáceos. Portanto, pode ser necessário ajuste posológico para os seguintes opióides: morfina, fentanil e codeína.

A combinação com petidina é contraindicada por causa do risco aumentado de síndrome serotoninérgica (confusão, febre, convulsões, ataxia, hiperreflexia, mioclonia e diarreia).

Estudos farmacológicos em animais e humanos demonstraram que **Aurorix**[®] é seletivo e reversível, de maneira que sua propensão de interagir com a tiramina é leve e de pouca duração.

A potencialização do efeito vasoconstritor foi menor ou até não ocorreu quando Aurorix[®] foi administrado após uma refeição.

Em pacientes com distúrbios graves do metabolismo hepático, seja por doença hepática ou por inibição causada por drogas inibidoras da atividade da oxidase microsossomal de função mista (por exemplo, cimetidina), a dose diária de Aurorix[®] deve ser reduzida à metade ou a um terço da dose (vide item “Posologia e modo de usar”).

Deve-se tomar cuidado com o uso concomitante de **Aurorix**[®] e medicamentos metabolizados pelo CYP2C19, uma vez que **Aurorix**[®] é um inibidor dessa enzima. A concentração plasmática desses medicamentos (como inibidores da bomba de prótons – p. ex.,omeprazol - , fluoxetina e fluvoxamina) pode ser elevada quando concomitantemente administrados com **Aurorix**[®]. De modo similar, **Aurorix**[®] inibe o metabolismo de omeprazol como metabolizador amplo do CYP2C19, resultando em uma duplicação da exposição ao omeprazol.

Deve-se tomar cuidado ao administrar **Aurorix**[®] juntamente com trimipramina e maprotilina, uma vez que as concentrações plasmáticas desses inibidores da recaptação de monoamina aumentam quando administrados concomitantemente com **Aurorix**[®].

Há possibilidade de potencialização e prolongamento do efeito farmacológico de drogas simpatomiméticas administradas por via sistêmica durante o tratamento concomitante com **Aurorix**[®] (por exemplo, adrenérgicos).

Em pacientes que recebem **Aurorix**[®], o uso adicional de outras drogas que potencializam a ação da serotonina, como vários outros antidepressivos, particularmente em combinações múltiplas, deve ser feito com cuidado, especialmente no caso de antidepressivos como venlafaxina, fluvoxamina, clomipramina, citalopram, escitalopram, paroxetina, sertralina e bupropiona. Isso se deve porque, em casos isolados, ocorreu uma combinação de sinais e sintomas sérios, incluindo hipertermia, confusão mental, hiperreflexia e mioclonia, indicando maior atividade da serotonina. Na ocorrência de tais sintomas, o paciente deve ser observado cuidadosamente por um médico (se necessário, deve ser hospitalizado) e deve ser tratado apropriadamente. Tratamentos com antidepressivos tricíclicos ou outros antidepressivos podem ser instituídos no dia seguinte após a descontinuação de **Aurorix**[®]. Quando o tratamento for mudado de um inibidor da recaptação de serotonina para **Aurorix**[®], a meia-vida do medicamento anterior deve ser levada em consideração. Em geral, um intervalo de 14 dias é recomendado para a troca de um inibidor irreversível da MAO para **Aurorix**[®] (exemplo: fenelzina e tranilcipromina).

O uso concomitante de produtos fitoterápicos contendo erva de São João (hipérico) com **Aurorix**[®] não é recomendado, uma vez que essa combinação pode aumentar a concentração de serotonina no sistema nervoso central.

Casos isolados de reações adversas graves do sistema nervoso central foram relatados após coadministração de **Aurorix**[®] e dextrometorfano. Uma vez que medicamentos para resfriados e tosse podem conter dextrometorfano, esses medicamentos não devem ser tomados sem prévia consulta ao médico, que poderá fornecer alternativa medicamentosa que não contenha dextrometorfano (vide item “Precauções”). Uso concomitante com dextrometorfano não é recomendado uma vez que **Aurorix**[®] pode potencializar os efeitos de dextrometorfano.

Dados dos estudos clínicos sugerem que não há interação entre **Aurorix**[®] e hidroclorotiazida, em pacientes hipertensos, contraceptivos orais, digoxina, femprocumona e álcool.

Como a sibutramina é um inibidor da recaptação de norepinefrina-serotonina, que pode aumentar os efeitos de inibidores de MAOs, o uso concomitante com **Aurorix**[®] não é recomendado.

O uso concomitante de dextropropoxifeno não é aconselhável, uma vez que **Aurorix**[®] pode potencializar os efeitos de dextropropoxifeno.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Aurorix[®] deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C).

Este medicamento possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aurorix[®] é um comprimido oval, biconvexo de coloração branca a amarelo pálido.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Aurorix[®] deve ser administrado após as refeições.

A dose recomendada de **Aurorix**[®] é de 300 - 600 mg/dia, geralmente dividida em duas ou três doses diárias. A dose inicial é de 300 mg/dia, podendo ser aumentada até 600 mg/dia, nos casos de depressão grave. As doses não devem ser aumentadas antes da primeira semana de tratamento, uma vez que a biodisponibilidade aumenta durante esse período (vide item “Farmacocinética”).

O tratamento deve continuar por, pelo menos, 4 – 6 semanas para alcançar a eficácia do medicamento.

Instruções posológicas especiais

Pacientes idosos e pacientes com função renal reduzida não necessitam de ajuste posológico especial de **Aurorix**[®]. Em pacientes com distúrbios graves do metabolismo hepático, seja por doença hepática ou por inibição causada por drogas inibidoras da atividade da oxidase microsomal de função mista (por exemplo, cimetidina), a dose diária de **Aurorix**[®] deve ser reduzida à metade ou a um terço da dose (vide item “Farmacocinética em populações especiais”).

Não foram observadas alterações na eficácia do medicamento em caso de esquecimento de uma dose. No entanto, o tratamento deve ser continuado normalmente assim que possível.

Uso exclusivo por via oral.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas relatadas para **Aurorix**[®] estão listadas a seguir, por classe de sistemas de órgãos e frequência:

Reação muito comum ($\geq 1/10$)

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)

Reação muito rara ($< 1/10.000$)

Reação com frequência desconhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

Distúrbios do metabolismo e nutrição

Reações raras: diminuição de apetite* e hiponatremia*

Distúrbios psiquiátricos

Reação muito comum: distúrbio do sono

Reações comuns: agitação, ansiedade e inquietação

Reações incomuns: ideação suicida, estados de confusão mental (foram resolvidos rapidamente com descontinuação da terapia)

Reações raras: comportamentos suicidas e alucinação*

Distúrbios do sistema nervoso

Reações muito comuns: tontura, dor de cabeça

Reação comum: parestesia

Reação incomum: disgeusia

Distúrbios oculares

Reação incomum: deficiência visual

Distúrbios vasculares

Reação comum: hipotensão

Reação incomum: rubor / vermelhidão

Distúrbios gastrintestinais

Reações muito comuns: boca seca, náusea

Reações comuns: vômitos, diarreia e constipação

Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos
Reação comum: *rash*
Reações incomuns: edema, prurido e urticária

Distúrbios gerais e alterações no local de administração
Reação comum: irritabilidade
Reação incomum: astenia

Investigações
Reações raras: Síndrome serotoninérgica* (co-administrado com drogas que aumentam a serotonina, tais como inibidores da recaptação de serotonina e muitos outros antidepressivos). Aumento das enzimas hepáticas (sem sequelas clínicas associadas)

*: Reações adversas que não foram reportadas em estudos clínicos, mas foram reportadas apenas no período pós-comercialização.

Alguns eventos adversos podem ocorrer devido a sintomas ocultos da doença e desaparecer com a continuação da terapia.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais

Superdosagem apenas de **Aurorix**[®] provoca geralmente sinais leves e reversíveis de efeitos no sistema nervoso central e irritação gastrointestinal.

Tratamento

O objetivo primário do tratamento deve ser a manutenção das funções vitais.

Como para com outros antidepressivos, superdosagem mista com **Aurorix**[®] (por exemplo, com outras drogas com efeito no SNC) pode levar à morte. Portanto, esses pacientes devem ser hospitalizados e monitorados de perto para que recebam tratamento adequado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS-1.0100.0149

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz - CRF-RJ n° 6942

Fabricado por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22775-109 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39

Indústria Brasileira

Distribuído por:

Meda Pharma Importação e Exportação de Produtos Farmacêuticos Ltda.

São Paulo - SP

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA**

CCDS 3.0



Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)*	Apresentações relacionadas
09/04/14	Não disponível.	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	09/04/2014	Não disponível.	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não disponível.	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS/VP	Comprimidos revestidos de 150 mg em caixa contendo 30 comprimidos. Comprimidos revestidos de 300 mg em caixa contendo 30 comprimidos.

*VP = versão de bula do paciente / VPS = versão de bula do profissional da saúde