



MODELO DE BULA DO PROFISSIONAL

LUVOX® **(maleato de fluvoxamina)**

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
comprimidos revestidos
50 mg e 100 mg



BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nº W150 e W151

Luvox®
maleato de fluvoxamina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos 50 mg: cartuchos com 8, 15 e 30 comprimidos revestidos
Comprimidos revestidos 100 mg: cartuchos com 15 e 30 comprimidos revestidos

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO* ACIMA DE 8 ANOS

*apenas para o tratamento de transtorno obsessivo-compulsivo

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

maleato de fluvoxamina 50 mg

Excipientes: manitol, amido, amido pré-gelatinizado, estearilfumarato de sódio, dióxido de silício, hipromelose, macrogol 6000, talco, dióxido de titânio..... q.s.p. 1 comprimido revestido

Cada comprimido revestido contém:

maleato de fluvoxamina 100 mg

Excipientes: manitol, amido, amido pré-gelatinizado, estearilfumarato de sódio, dióxido de silício, hipromelose, macrogol 6000, talco, dióxido de titânio.....q.s.p. 1 comprimido revestido

I) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento da depressão, dos sintomas do transtorno depressivo e dos sintomas do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia terapêutica da fluvoxamina no tratamento da depressão foi claramente estabelecida em estudos clínicos controlados com placebo^{1,2}, antidepressivos tricíclicos³⁻⁸, inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) como a paroxetina^{9,10}, fluoxetina¹¹, sertralina^{12,13} e citalopram¹⁴ e com inibidor da recaptação da serotonina e da noradrenalina, como a venlafaxina¹⁵.

Além disso, também foi demonstrada a eficácia terapêutica de fluvoxamina no tratamento da depressão associada à ansiedade^{16,17,18}, da depressão recorrente¹⁹ e da depressão psicótica^{20,21}.

A eficácia terapêutica da fluvoxamina no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo foi demonstrada em estudos clínicos controlados com o placebo^{22,23}, com a clomipramina^{24,25,26} e com paroxetina e citalopram²⁷.

A eficácia terapêutica da fluvoxamina em estudo clínico aberto²⁸ e estudos clínicos controlados com placebo^{29,30}.



Referências bibliográficas

1. PORRO, V.; FIORENZONI, S.; MENGA, C. et al. Single-blind comparison of the efficacy of fluvoxamine versus placebo in patients with depressive syndrome. *Current Therapeutic Research*, 1988. v. 43, p. 621-629.
2. CONTI, L ; DELL'OSO, L ; RE, F. et al. Fluvoxamine maleate: double-blind clinical trial versus placebo in hospitalized depressed-patients. *Current Therapeutic Research*. 1988. v. 43, p. 468-480.
3. GUELFI, J.D.; FREYFUS, I. F.; PICHOT et al. Fluvoxamine and imipramine: results of a long-term controlled trial. *International Clinical Psychopharmacology*. 1987. v. 2, p. 103-109.
4. FEIGHNER, J.; BOYER, W.; MEREDITH, C. H.; et al. A placebo-controlled in patient comparison of fluvoxamine maleate and imipramine in major depression. *International Clinical Psychopharmacology*. 1989. v. 4, p. 239-244.
5. OTTEVANGER, E.A. Fluvoxamine and clomipramine in severely depressed hospitalized patients: a randomized, double-blind study. *L'Encephale*. 1995.v. 21, p. 317-321.
6. GUELFI, J.D.; SUTET, P. Long-term study of fluvoxamine versus clomipramine. *Clinical Neuropharmacology*. 1992. v. 15 (Suppl 1), p. 331B.
7. HARRIS, B.; SZULECKA, T.K.; ANSTEE, J. A. Fluvoxamine versus amitriptyline in depressed hospital out-patients: a multicentre double-blind comparative trial. *British Journal of Clinical Research*. 1991. v. 2, p. 89-99.
8. REMICK, R. A.; REESAL, R.; OAKANDER, M. et al. Comparison of fluvoxamine and amitriptyline in depressed outpatients. *Current Therapeutic Research*. 1994. v. 55, p. 243-250.
9. ANSSEAU, M.; GABRIELS. A.; LOYENS, J. et al. Controlled comparison of paroxetine and fluvoxamine in major depression. *Human Psychopharmacology*. 1994. v. 9, p. 329-336.
10. KIEV, A.; FEIGER, A. A double-blind comparison of fluvoxamine and paroxetine in the treatment of depressed outpatients. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1997. v. 58, p. 146-152.
11. RAPAPORT, M.; COCCARO, E.; SHELINE, Y. et al. A comparison of fluvoxamine and fluoxetine in the treatment of major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1996. v. 16, p. 373-378.
12. NEMEROFF, C. B.; NINAN, P. T.; BALLENGER, J. C. et al. Double-blind multicenter comparison of fluvoxamine versus sertraline in the treatment of depressed outpatients. *Depression*. 1995. v. 3, p. 163-169.
13. FRANCHINI, L.; GASPERINI, M.; PEREZ, J. et al . A double-blind study of long-term treatment with sertraline or fluvoxamine for prevention of highly recurrent unipolar depression. *Journal of Clinical Psychiatry* .1997. v. 58, p. 104-107.
14. HAFFMANS, P. M.; TIMMERMAN, L.; HOOGDUIN, C. A. et al. Efficacy and tolerability of citalopram in comparison with fluvoxamine in depressed outpatient: a double blind, multicentre study. *International Clinical Psychopharmacology*. 1996. v. 11, p. 157-164
15. ZANARDI, R.; FRANCHINI, L.; SERRETI, A. et al. Venlafaxine versus fluvoxamine in the treatment of delusional depression: a pilot double blind controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2000. v. 61, p. 26-30.
16. NUTT, D. Management of patients with depression associated with anxiety symptoms. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1997. v. 58 (Suppl 8), p. 11-16.
17. HOUCK, C. An open label pilot study of fluvoxamine for mixed anxiety depression. *Psychopharmacology Bulletin*. 1998. v. 34, p. 225-227.
18. LAWS, D.; ASHORD, J. J.; ANSTEE, J. A. A multicentre double blind comparative trial of fluvoxamine versus lorazepam in mixed anxiety and depression treated in general practice. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1990. v. 81, p. 185-189.
19. TERRA, J. L.; MONTGOMERY, S. A. Fluvoxamine prevents recurrence of depression: Results of a long-term, double-blind, placebo-controlled study. *International Clinical Psychopharmacology*. 1998. v. 13, p. 55-62.
20. GATTI, F.; BELLINI, L.; GASPERINI, M. et al. Fluvoxamine alone in the treatment of delusional depression. *American Journal of Psychiatry*. 1996. v. 153, p. 414-416.



21. ZANARDI, R.; FRANCHINI, L.; GASPEINI, M. et al. Long term treatment of psychotic delusional depression with fluvoxamine an open pilot study. *International Clinical Psychopharmacology*. 1997. v. 12, p. 195-197.
22. GREIST, J. H.; JENIKE, M. A.; ROBINSON, D.; et al. A. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: results of a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *European Journal of Clinical Research*. 1995.v. 7, p.195-204.
23. GOODMAN, W. K.; KOZAK, M. J.; LIEBOWITZ, M.; et al. Treatment of obsessive compulsive disorder with fluvoxamine: a multicentre double blind placebo controlled trial. *International Clinical Psychopharmacology*. 1996. v. 11, p. 21-29.
24. KORAN, L. M.; MCELROY, S. L.; DAVIDSON, J. R. T. et al. Fluvoxamine versus clomipramine for obsessive-compulsive disorder: a double-blind comparison. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1996. v. 16, p. 121-129.
25. MILANFRANCHI, A.; RAVAGLI, S.; LENSI, P. et al. A double-blind study of fluvoxamine and clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *International Clinical Psychopharmacology*. 1997. v. 12, p. 131-136.
26. MUNDO, E.; ROUILLON, F.; FIGUERA, M. L. et al. Fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: similar efficacy but superior tolerability in comparison with clomipramine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, submitted.
27. MUNDO, E.; BIANCHI, L.; BELLODI, L. Efficacy of fluvoxamine, paroxetine, and citalopram in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a single-blind study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1997 v. 17(4), p. 267-271.
28. APTER, A.; RATZONI, G.; KING, R.A.; et al. Fluvoxamine open-label treatment of adolescent in patients with obsessive-compulsive disorder or depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1994; v 33, p 342-348.
29. RIDDLE, M. Obsessive compulsive disorder in children and adolescents. *British Journal of Psychiatry*, 1988; 35 (Suppl), p 91-96.
30. RIDDLE, M.A.; REEVE, E. A.; YARYURA, J. A.; et al. Fluvoxamine for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2001; 40(2), p 222-229.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Estudos de ligação em receptores demonstraram que fluvoxamina é um potente inibidor da recaptação da serotonina *in vitro*, assim como *in vivo*, e tem uma afinidade mínima por subtipos de receptores de serotonina. Assim, sua capacidade de ligação aos receptores alfa-adrenérgicos, beta-adrenérgicos, histaminérgicos, muscarínicos, colinérgicos ou dopaminérgicos é pouco significativa.

Fluvoxamina tem alta afinidade pelos receptores sigma-1, onde atua como agonista em doses terapêuticas.

Farmacocinética

Absorção

A fluvoxamina é completamente absorvida após administração oral. A concentração plasmática máxima é atingida 3 a 8 horas após a administração. A biodisponibilidade absoluta média é de 53%, devido ao metabolismo de primeira passagem.

A farmacocinética da fluvoxamina não é alterada pela ingestão concomitante de alimentos.

O tempo médio estimado para início da ação farmacológica de maleato de fluvoxamina é de cerca de duas semanas.

Distribuição

In vitro, a ligação da fluvoxamina às proteínas plasmáticas é de 80%. O volume de distribuição em humanos é de 25 L/kg.



Metabolismo

Fluvoxamina é extensivamente metabolizada no fígado. Embora a CYP2D6 seja a principal isoenzima envolvida no metabolismo *in vitro* da fluvoxamina, as concentrações plasmáticas de metabolizadores fracos de CYP2D6 não são muito mais altas do que as de metabolizadores mais extensos.

A média da meia-vida plasmática é de, aproximadamente, 13 a 15 horas após uma dose única, e discretamente maior (17 a 22 horas) durante a administração de doses repetidas.

Os níveis plasmáticos de equilíbrio são geralmente atingidos dentro de 10 a 14 dias.

Fluvoxamina sofre extensa metabolização hepática, principalmente por via de desmetilação oxidativa, produzindo pelo menos nove metabólitos, que são excretados pelos rins. Os dois principais metabólitos não têm atividade farmacológica significativa. É improvável que outros metabólitos sejam farmacologicamente ativos.

Fluvoxamina é um potente inibidor da CYP1A2 e CYP2C19. Uma inibição moderada foi observada para a CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4.

A fluvoxamina apresenta farmacocinética linear de dose única. As concentrações de fluvoxamina no estado de equilíbrio (*steady state*) são mais altas do que as calculadas a partir de dados de dose única e esse aumento desproporcional é mais pronunciado com doses diárias maiores.

Grupos de pacientes especiais

A farmacocinética da fluvoxamina é similar em adultos saudáveis, pacientes idosos e pacientes com insuficiência renal. O metabolismo do maleato de fluvoxamina é alterado nos pacientes com doença hepática.

As concentrações plasmáticas de fluvoxamina no estado de equilíbrio (*steady state*) são duas vezes maiores em crianças de 6 a 11 anos do que em adolescentes com idade entre 12 e 17 anos. As concentrações plasmáticas em adolescentes são similares às dos adultos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade conhecida à fluvoxamina ou a qualquer excipiente da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para o tratamento de depressão em pacientes com menos de 18 anos.

Este medicamento é contraindicado para o tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo em pacientes com menos de 8 anos.

É contraindicada a administração concomitantemente de fluvoxamina com tizanidina e inibidores da monoamino-oxidase (iMAOs).

O tratamento com maleato de fluvoxamina pode ser iniciado:

- duas semanas após a descontinuação de iMAO irreversível, ou
- um dia após a descontinuação de iMAO reversível (por exemplo, moclobemida, linezolid).

Deve haver um intervalo de pelo menos uma semana entre o término do tratamento com fluvoxamina e o início do tratamento com qualquer iMAO.

Comprimidos de liberação imediata de fluvoxamina não devem ser utilizados em combinação com ramelteon (ver seção 6 “Interações Medicamentosas”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes com história de tentativa ou de ideação suicida ou piora da condição clínica: depressão é associada a um elevado risco de pensamentos suicidas, autoagressões e tentativas de suicídio. O risco persiste até que ocorra uma remissão significativa. Como esta pode não ocorrer durante as primeiras semanas ou mais de tratamento, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados até que ocorra tal melhora.



A experiência clínica geral mostra que o risco de comportamentos relacionados ao suicídio pode aumentar nos estágios iniciais da recuperação.

Outras condições psiquiátricas para as quais a fluvoxamina é prescrita também podem ser associadas a um risco aumentado de eventos suicidas. Adicionalmente, estas condições podem estar correlacionadas à depressão grave. Portanto, durante o tratamento de pacientes com outras condições psiquiátricas, estes devem ser cuidadosamente monitorados.

Pacientes com história de eventos suicidas ou grau significativo de ideação suicida antes do início do tratamento são conhecidos por apresentar risco aumentado de desenvolver ideação ou tentativas de suicídio, e devem receber cuidadoso acompanhamento durante o tratamento.

Deve-se realizar contínuo acompanhamento dos pacientes, em particular aqueles sob alto risco, no início do tratamento ou após alterações nas doses do medicamento.

Pacientes e responsáveis pelos pacientes durante o tratamento devem ser informados para monitorar qualquer sinal de piora clínica do paciente, de comportamento ou ideação suicida ou mudança comportamental e orientados a procurar orientação médica imediata na presença desses sintomas.

Uso em crianças e adolescentes: fluvoxamina não deve ser utilizado no tratamento de crianças e/ou adolescentes com menos de 18 anos, exceto em pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo. Devido à falta de experiência clínica, o uso de fluvoxamina em crianças para o tratamento de depressão não pode ser recomendado. Comportamentos suicidas (ideação e tentativas de suicídio) e hostilidade (predominantemente agressividade, comportamento de oposição e raiva) foram mais frequentemente observados em estudos clínicos com crianças e adolescentes tratados com medicamentos antidepressivos em comparação com os tratados com placebo. Se, com base nas necessidades clínicas, for tomada a decisão de implementar o tratamento, o paciente deverá ser cuidadosamente monitorado para o surgimento de comportamentos suicidas.

Dados de segurança em longo prazo em crianças e adolescentes com relação ao crescimento, maturação e desenvolvimento cognitivo e comportamental são desconhecidos.

Adultos jovens (18 a 24 anos): uma meta-análise de estudos clínicos controlados com placebo de medicamentos antidepressivos realizados com adultos que apresentavam alterações psiquiátricas demonstrou um aumento no risco de desenvolvimento de comportamentos suicidas a pacientes que receberam antidepressivos, quando comparados a pacientes com menos de 25 anos que recebiam placebo.

Uso em pacientes idosos: estudos realizados em pacientes idosos que recebiam doses diárias normais não mostraram diferenças clinicamente significativas em relação aos pacientes de outras faixas etárias. Contudo, recomenda-se que a titulação ascendente da dose seja mais lenta no paciente idoso e que o ajuste de dose seja sempre realizado com cautela.

Acatisia/inquietação psicomotora: o uso de fluvoxamina tem sido associado ao desenvolvimento de acatisia caracterizada por uma subjetivamente desagradável ou angustiante inquietação e pela necessidade de se movimentar com frequência, acompanhada da dificuldade em permanecer parado ou sentado. Este efeito geralmente ocorre durante as primeiras semanas de tratamento. Em pacientes que desenvolvem estes sintomas, o aumento na dose pode ser prejudicial.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática: pacientes com insuficiência hepática ou renal devem receber inicialmente doses mais baixas e ser cuidadosamente monitorados.

O tratamento com maleato de fluvoxamina foi raramente associado a um aumento de enzimas hepáticas, geralmente acompanhado por sintomas clínicos. Nestes casos, o tratamento deve ser descontinuado.

Pacientes com distúrbios no Sistema Nervoso: embora em estudos com fluvoxamina em animais não se tenha observado propriedades pró-convulsivantes, recomenda-se cautela quando o produto for



administrado em pacientes com história de distúrbios convulsivos. Fluvoxamina deve ser evitada por pacientes com epilepsia não controlada e os pacientes com epilepsia controlada devem ser cuidadosamente monitorados. O tratamento com fluvoxamina deve ser descontinuado se ocorrerem convulsões ou se a frequência das convulsões aumentar.

Em raras ocasiões, o desenvolvimento da síndrome da serotonina ou de sintomas da síndrome neuroléptica maligna foi relatado como evento associado ao tratamento com fluvoxamina, particularmente quando em combinação com outras drogas serotoninérgicas e/ou neurolépticas. Como estas síndromes podem resultar em condições potencialmente ameaçadoras à vida, o tratamento com fluvoxamina deve ser descontinuado se tais eventos (caracterizados por concomitância de sintomas, tais como hipertermia, rigidez, mioclonia, instabilidade involuntária com possíveis variações dos sinais vitais, alterações mentais, incluindo confusão, irritabilidade, extrema agitação, evoluindo para delírio e coma) ocorrerem e deve ser iniciado um tratamento sintomático de apoio.

Pacientes com distúrbios nutricionais ou de metabolismo: assim como com outros inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), hiponatremia foi raramente relatada e parece ser reversível com a descontinuação de fluvoxamina. Alguns casos ocorreram possivelmente devido à síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético. A maioria dos dados está associada a pacientes idosos.

O controle glicêmico pode ser afetado (hiperglicemia, hipoglicemia e baixa tolerância à glicose), especialmente nos estágios iniciais do tratamento. Quando fluvoxamina for administrada a pacientes com conhecido histórico de diabetes mellitus, a dose de medicamentos hipoglicemiantes pode precisar ser ajustada.

Náusea, algumas vezes acompanhada de vômito, é o efeito colateral mais frequentemente observado durante o tratamento com fluvoxamina. Entretanto, sua ocorrência geralmente diminui nas duas primeiras semanas de tratamento.

Alterações oculares: midriase foi reportada na associação com ISRSs como a fluvoxamina. Portanto, deve-se ter atenção ao prescrever fluvoxamina para pacientes que apresentem a pressão intraocular aumentada ou que tenham maior risco de glaucoma de ângulo estreito agudo.

Alterações hematológicas: existem dados sobre a ocorrência de anormalidades cutâneo-hematológicas tais como equimoses e púrpura, além de outras manifestações hemorrágicas como sangramento gastrintestinal ou sangramento ginecológico associado ao uso de ISRSs. É recomendado cuidado em pacientes que tomam ISRSs, particularmente em pacientes idosos e pacientes em uso concomitante de substâncias que afetam a função plaquetária (como por exemplo, antipsicóticos atípicos e fenotiazínicos, a maioria dos antidepressivos tricíclicos - ADTs, ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroidais - AINEs) ou substâncias que aumentam o risco de sangramento, assim como em pacientes predispostos (por exemplo, trombocitopenia ou doenças da coagulação) ou com história de problemas sanguíneos.

Alterações cardíacas: quando administrados concomitantemente com fluvoxamina, as concentrações plasmáticas de terfenadina, astemizol ou cisaprida podem sofrer um aumento, resultando em risco aumentado de prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma ou de *Torsade de Pointes*. Por isso, fluvoxamina não deve ser administrada concomitantemente com essas substâncias.

A fluvoxamina pode provocar uma discreta diminuição na frequência cardíaca (2 a 6 batimentos por minuto).

Terapia eletroconvulsiva: a experiência clínica da administração concomitante de fluvoxamina e terapia eletroconvulsivante é limitada, portanto é aconselhável cautela.

Reações de descontinuação: é possível que algumas reações ocorram quando o tratamento com fluvoxamina for descontinuado, embora evidências pré-clínicas e clínicas sugiram que o tratamento não



cause dependência. Os sintomas mais comumente reportados associados à descontinuação do tratamento incluem: vertigem, distúrbios sensoriais (incluindo parestesia, distúrbios visuais e sensação de choques elétricos), distúrbios do sono (incluindo insônia e sonhos intensos), agitação, irritabilidade, confusão, instabilidade emocional, cefaleia, náusea e/ou vômito, diarreia, sudorese, palpitação, tremor e ansiedade. Geralmente, estes eventos são leves a moderados e são auto-limitados; entretanto em alguns pacientes eles podem ser severos e/ou prolongados. Eles geralmente ocorrem nos primeiros dias da descontinuação do tratamento. Portanto, é aconselhado que fluvoxamina seja gradualmente retirado quando da descontinuação do tratamento de acordo com a necessidade do paciente.

Mania/Hipomania: fluvoxamina deve ser usada com cautela em pacientes com história de mania/hipomania. O tratamento com fluvoxamina deve ser descontinuado em qualquer paciente que desencadeie uma fase de mania.

Gravidez e lactação: Categoria de risco C.

Dados epidemiológicos sugerem que o uso de Inibidores Seletivos da Recaptura de Serotonina (ISRSs) durante a gestação, particularmente no final da gestação, pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente (HPP) em recém-nascidos. O risco observado foi de aproximadamente 5 casos em 1000 gestações. Na população em geral ocorrem de 1 a 2 casos de HPP em recém-nascidos a cada 1000 gestações.

Fluvoxamina não deve ser usada durante a gravidez a não ser que a condição clínica da mulher necessite do tratamento com fluvoxamina.

Foram relatados casos isolados de sintomas de descontinuação da medicação em recém-nascidos de mulheres que receberam fluvoxamina no final da gravidez. Alguns recém-nascidos apresentaram dificuldades respiratórias e/ou alimentares, convulsões, instabilidade da temperatura, hipoglicemia, tremores, alteração do tônus muscular, agitação, cianose, irritabilidade, letargia, sonolência, vômito, dificuldade de dormir e choro constante após exposição à ISRSs no terceiro trimestre da gestação e necessitaram de hospitalização prolongada.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação: A fluvoxamina é excretada no leite materno em pequenas quantidades. Portanto, o medicamento não deve ser utilizado pela mulher que amamenta.

Fertilidade: estudos de toxicidade reprodutiva em animais mostraram que fluvoxamina prejudica a fertilidade feminina e masculina. A relevância desses achados para humanos é desconhecida.

Fluvoxamina não deve ser usada em pacientes com intenção de engravidar a não ser que a condição clínica da paciente necessite do tratamento com fluvoxamina.

Carcinogênese e mutagênese: não há evidência de carcinogenicidade ou mutagenicidade com uso de fluvoxamina.

Fertilidade e toxicidade reprodutiva: estudos em animais demonstraram comprometimento da fertilidade, aumento de morte embriofetal e diminuição do peso corporal fetal na exposição de fluvoxamina excedendo a dose máxima recomendada para humanos em duas vezes. Além disso, um aumento da incidência de morte perinatal em estudos pré e pósnatal foi observado.

Dependência física e psicológica: foi estudado em modelo primata não-humano, o potencial para abuso, tolerância e dependência física. Nenhuma evidência de dependência foi encontrada.

Efeitos na habilidade de dirigir e usar máquinas: doses de até 150 mg de fluvoxamina não influenciam ou influenciam de forma negligenciável a habilidade de dirigir e operar máquinas. A



fluvoxamina, em voluntários saudáveis, não afeta a habilidade psicomotora associada à condução de veículos e operação de maquinário. No entanto, foi relatada sonolência durante o tratamento com fluvoxamina. Desse modo, é recomendada cautela até ser determinada uma resposta individual ao medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores da monoamino-oxidase: fluvoxamina não deve ser utilizada em combinação com iMAOs, incluindo linezolida, devido ao risco da síndrome serotoninérgica (ver seção 4 “Contraindicações”).

Efeito da fluvoxamina no metabolismo oxidativo de outras drogas: fluvoxamina pode inibir o metabolismo de drogas metabolizadas por certas isoenzimas do citocromo P450 (CYPs). Uma forte inibição da CYP1A2 e CYP2C19 é demonstrada em estudos *in vitro* e *in vivo*. CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4 são inibidas em um menor grau.

Drogas largamente metabolizadas por estas isoenzimas são eliminadas mais lentamente e podem resultar em elevadas concentrações plasmáticas quando coadministradas com fluvoxamina. A terapia concomitante de fluvoxamina e essas drogas deve ser iniciada ou ajustada para a menor dose de seus intervalos. A concentração plasmática, efeitos ou efeitos adversos da coadministração dessas drogas devem ser monitorados e suas dosagens devem ser reduzidas se necessário. Isto é particularmente relevante para drogas com um índice terapêutico estreito.

Ramelteon: Administrou-se comprimidos de 100 mg de maleato de fluvoxamina, duas vezes ao dia por 3 dias previamente ao início da coadministração com ramelteon 16 mg, a ASC de ramelteon sofreu um aumento de aproximadamente 190 vezes e a C_{max} de aproximadamente 70 vezes quando em comparação com a administração isolada de ramelteon.

Compostos com índice terapêutico estreito: a coadministração de fluvoxamina e fármacos com o índice terapêutico estreito (como tacrina, teofilina, metadona, mexiletina, fenitoína, carbamazepina e ciclosporina) deve ser cuidadosamente monitorada quando estes fármacos são metabolizados exclusivamente ou por uma combinação de CYPs inibidas pela fluvoxamina.

Se necessário, o ajuste de dose é recomendado.

Antidepressivos tricíclicos e neurolépticos: relatou-se um aumento nos níveis plasmáticos, anteriormente estáveis, dos antidepressivos tricíclicos (por exemplo: clomipramina, imipramina e amitriptilina) e neurolépticos (por exemplo: clozapina, olanzapina e quetiapina), largamente metabolizados através do citocromo P450 1A2, quando usados em combinação com fluvoxamina. Deve-se considerar uma diminuição na dose desses medicamentos se for iniciado o tratamento com fluvoxamina.

Benzodiazepínicos: é provável que o nível plasmático dos benzodiazepínicos oxidativamente metabolizados (por exemplo: triazolam, midazolam, alprazolam e diazepam) estejam elevados quando há a coadministração com fluvoxamina. A dose destes benzodiazepínicos deve ser reduzida durante a coadministração com fluvoxamina.

Casos de aumento da concentração plasmática: os níveis plasmáticos de ropinirol podem aumentar quando combinado com fluvoxamina, podendo aumentar o risco de superdose. Assim sendo, recomenda-se vigilância e redução na posologia de ropinirol durante tratamento com fluvoxamina e após sua interrupção.

Como os níveis plasmáticos de propranolol aumentam quando usado em combinação com fluvoxamina, pode ser necessário reduzir a dose de propranolol.

Quando fluvoxamina foi administrada concomitantemente com varfarina, a concentração plasmática de varfarina aumentou significativamente e houve prolongamento do tempo de protrombina (TP).



Casos de aumento de efeitos adversos: casos isolados de toxicidade cardíaca foram reportados quando fluvoxamina foi combinada com tioridazina.

Os níveis plasmáticos de cafeína estão propensos a aumentarem durante a coadministração com fluvoxamina. Portanto, pacientes que consomem grandes quantidades de bebidas contendo cafeína devem diminuir a ingestão quando fluvoxamina é administrada e efeitos adversos (como tremor, palpitação, náusea, inquietação, insônia) são observados.

Terfenadina, astemizol, cisaprida e sildenafile (ver seção 5 “Advertências e Precauções”).

Existe um relato, em estudo com voluntários sadios, de aumento da exposição sistêmica à fluvoxamina devido à administração conjunta com suco de toranja, que inibe a ação da CYP3A4 e da glicoproteína P.

Glicuronidação: fluvoxamina não influencia nos níveis plasmáticos de digoxina.

Excreção renal: fluvoxamina não influencia nos níveis plasmáticos de atenolol.

Interações farmacodinâmicas: os efeitos serotoninérgicos de fluvoxamina podem ser aumentados quando utilizada em combinação com outros agentes serotoninérgicos (incluindo triptanos, tramadol, ISRSs e preparações com *Hypericum perforatum*) (ver seção 5 “Advertências e Precauções”).

Fluvoxamina tem sido utilizada em combinação com lítio, no tratamento de pacientes com depressão grave resistente à medicação. Contudo, o lítio (e possivelmente, o triptofano) aumenta os efeitos serotoninérgicos de fluvoxamina. Esta associação deve ser utilizada com cautela em pacientes com depressão grave resistente à medicação.

Em pacientes que usam concomitantemente anticoagulantes orais e fluvoxamina, o risco de hemorragia pode aumentar e por isso devem ser cuidadosamente monitorados.

Assim como ocorre com outras substâncias psicotrópicas, os pacientes devem ser avisados para evitar a ingestão de álcool enquanto administrarem fluvoxamina.

Testes laboratoriais: não existe relato de interferência na precisão dos resultados de testes laboratoriais (testes de coagulação, dosagens bioquímicas e hormonais) durante tratamento com fluvoxamina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar LUVOX® em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e proteger da luz.

Se armazenado nas condições recomendadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de 24 meses, a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

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

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

Os comprimidos de Luvox® 50 mg são revestidos, redondos, biconvexos e brancos ou quase brancos.

Os comprimidos podem ser divididos em duas partes iguais.

Os comprimidos de Luvox® 100 mg são comprimidos revestidos, ovais, biconvexos, brancos ou quase brancos.

Os comprimidos podem ser divididos em duas partes iguais.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR



Modo de usar

Administrar por via oral.

Os comprimidos de Luvox® devem ingeridos com água.

Os comprimidos podem ser divididos em duas partes iguais.

Posologia

Depressão

A dose inicial recomendada é de 50 mg ou 100 mg, dose única, ao anoitecer. Recomenda-se aumentar a dose gradualmente, até atingir a dose eficaz. A dose eficaz diária geralmente é de 100 mg, entretanto esta deve ser ajustada de acordo com a resposta individual do paciente. Têm sido administradas doses de até 300 mg ao dia. Recomenda-se que doses totais diárias acima de 150 mg sejam administradas em doses divididas.

De acordo com as recomendações da OMS, o tratamento com medicamentos antidepressivos deve continuar por pelo menos 6 meses após a recuperação de um episódio depressivo.

É recomendada uma dose única diária de 100 mg de fluvoxamina para prevenção de recorrência da depressão.

Transtorno obsessivo-compulsivo

A dose inicial recomendada é de 50 mg ao dia por 3-4 dias. A dose eficaz diária geralmente varia entre 100 mg e 300 mg ao dia. A dose deve ser aumentada gradualmente até se atingir a dose eficaz, sendo a dose máxima diária recomendada de 300 mg para adultos e 200 mg para crianças a partir de 8 anos e/ou adolescentes.

Doses de até 150 mg podem ser administradas como dose única, de preferência ao anoitecer. Recomenda-se que doses totais diárias acima de 150 mg sejam administradas divididas em 2 a 3 doses. Se for obtida uma boa resposta terapêutica, o tratamento pode continuar na dose ajustada para o paciente. Se não houver melhora dentro de 10 semanas, o tratamento com fluvoxamina deve ser reavaliado. Embora ainda não haja estudos sistemáticos determinando por quanto tempo deve-se continuar o tratamento com fluvoxamina, o transtorno obsessivo-compulsivo é uma condição crônica e é razoável considerar a continuidade do tratamento por mais de 10 semanas em pacientes responsivos. O ajuste da dose deve ser cuidadoso e individualizado para cada paciente, a fim de manter o paciente com a menor dose eficaz. A necessidade do tratamento deve ser reavaliada periodicamente. Alguns médicos sugerem psicoterapia comportamental concomitante para os pacientes responsivos à farmacoterapia.

Sintomas de abstinência observados na descontinuação de fluvoxamina

A descontinuação abrupta deve ser evitada. Quando parar o tratamento com fluvoxamina, a dose deve ser gradualmente reduzida por um período de no mínimo uma ou duas semanas para reduzir o risco de reações de abstinência (veja a seção 9 “Reações Adversas” e seção 6 “Interações Medicamentosas”). Caso ocorram sintomas intoleráveis devido à diminuição da dose ou após a descontinuação do tratamento, retornar a dose para a anteriormente prescrita pode ser considerada. Subsequentemente, o médico pode continuar a diminuição da dose, mas de forma mais gradual.

Insuficiência Hepática ou Renal: Pacientes com insuficiência hepática ou renal devem iniciar o tratamento com doses baixas e ser cuidadosamente monitorados.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas, observadas nos estudos clínicos, nas frequências relacionadas abaixo, são geralmente associadas à própria patologia tratada, não sendo necessariamente relacionadas ao medicamento.

As frequências estão classificadas conforme o seguinte parâmetro:



Comum: entre 1% e 10%

Incomum: entre 0,1% e 1%

Rara: entre 0,01% e 0,1%

Distúrbios nutricionais e do metabolismo

Comum: anorexia.

Distúrbios psiquiátricos

Incomuns: alucinação, confusão, agressão.

Rara: mania.

Distúrbios do sistema nervoso

Comuns: agitação, nervosismo, ansiedade, insônia, sonolência, tremor, cefaleia e vertigem.

Incomuns: distúrbios extrapiramidais, ataxia.

Rara: convulsão.

Distúrbios cardiovasculares

Comuns: palpitação/taquicardia.

Distúrbios vasculares

Incomum: hipotensão (ortostática).

Distúrbios gastrintestinais

Comuns: dor abdominal, constipação, diarreia, boca seca, dispepsia, náusea e vômito.

Distúrbios hepáticos

Raro: função hepática anormal.

Distúrbios cutâneos e subcutâneos

Comum: hiperidrose;

Incomuns: reações de hipersensibilidade cutânea (incluindo edema angioneurótico, erupção cutânea e prurido);

Raro: reações de fotossensibilidade.

Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conectivo ou alterações ósseas

Incomuns: artralgia e mialgia.

Distúrbios do sistema reprodutivo

Incomum: ejaculação anormal (retardada);

Rara: galactorreia.

Distúrbios gerais e das condições de administração

Comuns: astenia e mal estar.

Adicionalmente aos eventos adversos relatados durante os estudos clínicos, os seguintes efeitos colaterais foram reportados espontaneamente durante a comercialização de fluvoxamina. Suas frequências precisas não são possíveis de estabelecer e, portanto, são definidas como “*frequência não conhecida*”.



Distúrbios vasculares: hemorragia (por exemplo, hemorragia gastrintestinal, ginecológica, equimose e púrpura);

Distúrbios endócrinos: hiperprolactinemia, secreção inapropriada do hormônio antidiurético;

Distúrbios nutricionais e do metabolismo: hiponatremia, ganho ou perda de peso;

Distúrbios visuais: glaucoma, midriase;

Distúrbios do sistema nervoso: síndrome serotoninérgica, sintomas da síndrome neuroléptica maligna, acatisia/inquietação psicomotora, parestesia, disgeusia.

Alterações psiquiátricas: casos de ideação e comportamentos suicidas têm sido reportados durante tratamento com fluvoxamina ou logo após descontinuação do tratamento.

Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conectivo ou alterações ósseas: fratura óssea (estudos epidemiológicos, principalmente conduzidos em pacientes que usam ISRSs e TCAs com 50 anos ou mais, mostram um risco aumentado de fraturas ósseas. O principal mecanismo do risco é desconhecido);

Distúrbios renais e urinários: alteração na micção (incluindo: retenção urinária, incontinência urinária, polaciúria, noctúria e enurese).

Distúrbios do sistema reprodutivo: anorgasmia, alterações menstruais (amenorreia, hipomenorreia, metrorragia, menorragia);

Distúrbios gerais e das condições de administração: síndrome de descontinuação do tratamento, incluindo síndrome neonatal de descontinuação do medicamento.

Sintomas observados na descontinuação do tratamento com fluvoxamina: a descontinuação da fluvoxamina (particularmente quando abrupta) comumente leva a sintomas da descontinuação. Portanto, é aconselhável que quando o tratamento com fluvoxamina não é mais necessário, a descontinuação gradual da dose deve ser realizada.

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 a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Os sintomas mais comuns incluem queixas gastrintestinais (náusea, vômito e diarreia), sonolência e vertigem. Eventos cardíacos (taquicardias, bradicardia e hipotensão), distúrbios da função hepática, convulsões e coma foram relatados.

A fluvoxamina apresenta uma larga margem de segurança de superdose. Desde a introdução do produto no mercado, dados de morte atribuídos à superdose de fluvoxamina têm sido extremamente raros. A dose mais alta documentada de ingestão de fluvoxamina por um paciente foi de 12g. Este paciente se recuperou totalmente apenas com o tratamento sintomático. Eventualmente, foram observadas complicações mais graves em casos de superdose intencional com fluvoxamina em associação com outros fármacos.

Tratamento



Não há antídoto específico para a fluvoxamina. No caso de superdose, o estômago deve ser esvaziado o mais depressa possível após a ingestão dos comprimidos e instituído tratamento sintomático. O uso repetido de carvão ativado, se necessário acompanhado de laxante osmótico, também é recomendado. É improvável o benefício da diálise ou da diurese forçada.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 7226001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0553.0352

Farm. Resp.: Ana Paula Antunes Azevedo CRF-RJ 6572

Fabricado por:

Abbott Healthcare S.A.S.

Châtilion-sur-Chalaronne – França

Importado e Embalado por:

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.

Rio de Janeiro – RJ

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Registrado por:

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.

Rua Michigan, 735

São Paulo - SP

CNPJ: 56.998.701/0001-16

BU25

ABBOTT CENTER

Central de Relacionamento com o Cliente

0800 703 1050

www.abbottbrasil.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 01/04/2015.





Histórico de alterações do texto de bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/04/2015		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	- 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 15 - 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 - 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 8 - 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 15 - 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30
16/10/2014	0932817/14-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 15 - 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 - 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 8 - 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 15 - 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30
05/02/2014	---	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de	---	---	---	---	Somente a versão de bula para o paciente apresentou alterações. A versão de bula para o profissional de saúde não foi alterada.	VPS	- 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 15 - 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30



		Texto de Bula – RDC 60/12							- 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 8 - 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 15 - 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30
10/04/2013	0271339/13-0	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	1a submissão no Bulário Eletrônico e alteração do responsável técnico.	VPS	- 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 15 - 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 - 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 8 - 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 15 - 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30