

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dumirox 50 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 50 mg de maleato de fluvoxamina.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película

Comprimidos redondos, biconvexos, ranurados, blancos o casi blancos, con la marca de impresión “291” a ambos lados de la línea divisoria.

El comprimido se puede dividir en dos mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Trastorno depresivo mayor
- Trastorno obsesivo compulsivo (TOC)

4.2. Posología y forma de administración

Depresión

Adultos

La dosis recomendada es de 100 mg al día. Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 50 mg o 100 mg como toma única por la noche. Si es necesario, la dosis debe ajustarse a las 3 o 4 semanas de iniciado el tratamiento y a partir de entonces si se considera clínicamente apropiado. Aunque con dosis más altas existe un mayor riesgo de reacciones adversas, si después de varias semanas de tratamiento con la dosis recomendada la respuesta terapéutica es insuficiente algunos pacientes pueden beneficiarse de un aumento gradual de la dosis hasta 300 mg al día (ver apartado 5.1). Las dosis de hasta 150 mg pueden administrarse como una única toma, con preferencia por la noche. Se recomienda que dosis diarias totales superiores a 150 mg se administren en 2 o 3 tomas. Los ajustes en la dosificación deben realizarse con cuidado y teniendo en cuenta la situación de cada paciente, para que este reciba la dosis efectiva más baja.

Los pacientes con depresión deben tratarse durante un tiempo suficiente, de como mínimo 6 meses, para asegurar que se encuentran libres de síntomas.

Niños/Adolescentes

Dumirox no está indicado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor en niños y adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido la eficacia y seguridad de Dumirox en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) en pediatría (ver apartado 4.4).

Trastorno obsesivo compulsivo

Adultos

La dosis recomendada se sitúa entre 100 mg y 300 mg al día. Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 50 mg al día. Aunque con dosis más altas existe un mayor riesgo de reacciones adversas, si después de varias semanas de tratamiento con la dosis recomendada la respuesta terapéutica es insuficiente algunos pacientes pueden beneficiarse de un aumento gradual de la dosis hasta un máximo de 300 mg al día (ver apartado 5.1). Las dosis de hasta 150 mg pueden administrarse como una única toma, con preferencia por la noche. Se recomienda que dosis diarias totales superiores a 150 mg se administren en 2 ó 3 tomas. Si se obtiene una buena respuesta terapéutica, deberá continuarse el tratamiento teniendo en cuenta la situación de cada paciente.

Si bien hasta la fecha no existen estudios sistemáticos que respondan a la pregunta acerca de la duración del tratamiento, dada la condición crónica del trastorno obsesivo compulsivo, parece razonable continuarlo hasta más allá de las 10 semanas en los pacientes que responden. Los ajustes de la dosis deben realizarse con cuidado teniendo en cuenta la situación del paciente con el fin de administrar la dosis mínima eficaz. La necesidad de tratamiento deberá revisarse periódicamente. Algunos psiquiatras defienden la asociación con terapia conductual en aquellos pacientes que han respondido positivamente al tratamiento farmacológico. No se ha demostrado eficacia a largo plazo (superior a 24 semanas) en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo.

Niños/Adolescentes

Se dispone de datos limitados en niños mayores de 8 años y adolescentes tratados con dosis de hasta 100 mg, dos veces al día, durante 10 semanas. La dosis inicial es de 25 mg al día, con incrementos de 25 mg cada 4-7 días, según se tolere, hasta alcanzar la dosis eficaz. La dosis máxima en niños no debe sobrepasar los 200 mg/día. (Ver apartado 5.1 y 5.2). Se recomienda que dosis diarias superiores a 50 mg sean administradas en dos tomas. Si las dosis divididas no son iguales, la dosis mayor debe ser administrada por la noche al acostarse.

Síndrome de abstinencia al cesar el tratamiento de fluvoxamina

Debe evitarse cesar el tratamiento de forma brusca. Cuando se interrumpa el tratamiento con fluvoxamina, la dosis se debe reducir gradualmente en un periodo de al menos una o dos semanas para reducir el riesgo de sufrir los síntomas de abstinencia (Ver apartado 4.4 y 4.8). Si se producen síntomas intolerables al disminuir la dosis o al dejar el tratamiento, debe considerarse el volver a la dosis prescrita previamente. Con posterioridad, el médico disminuirá la dosis, pero de forma más gradual.

Insuficiencia hepática o renal

Los pacientes con insuficiencia hepática o renal deberán iniciar el tratamiento con una dosis baja y serán cuidadosamente monitorizados.

Forma de administración

Los comprimidos deben tragarse con agua y sin masticar

4.3. Contraindicaciones

Dumirox está contraindicado en combinación con tizanidina y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) (ver apartado 4.4 y 4.5).

El tratamiento con fluvoxamina puede iniciarse:

- dos semanas después de finalizar un tratamiento con un IMAO irreversible, o
- al día siguiente de finalizar un tratamiento con un IMAO reversible (p.ej. moclobemida, linezolid).

Debe esperarse al menos una semana entre la interrupción de la medicación con fluvoxamina y la administración de cualquier IMAO.

Ver apartado 4.4 para precauciones en los casos excepcionales en los que linezolid necesite ser administrado en combinación con fluvoxamina.).

Hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes

Los comprimidos de Dumirox no deben utilizarse en combinación con pimozida (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Suicidio/Pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

La depresión se asocia con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (comportamiento suicida). Este riesgo persiste hasta que se produce la remisión de forma significativa. Dado que la mejoría puede no producirse en las primeras semanas o más de tratamiento, se debe de realizar un estrecho seguimiento de los pacientes hasta que se detecte su mejoría. La experiencia clínica general indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras fases de la recuperación.

Otros trastornos psiquiátricos en los que se prescribe Dumirox pueden también estar asociados con un aumento del riesgo suicidio-comportamiento suicida. Además, estos trastornos pueden aparecer al mismo tiempo que el trastorno depresivo mayor. Por lo tanto, se deben tomar las mismas precauciones en el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor que en el tratamiento de pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Los pacientes con antecedentes de comportamiento o pensamientos suicidas, o aquellos que muestren un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento, tienen un mayor riesgo de intento de suicidio o pensamientos suicidas y deben ser objeto de una mayor vigilancia durante el tratamiento.

Un meta-análisis de los ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos, en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, presentó un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento con dumirox debería acompañarse de un cuidadoso control de los pacientes, en particular de aquellos con un alto riesgo de suicidio, y en especial en las primeras etapas del tratamiento y tras los cambios de dosificación.

Se debe de alertar a los pacientes (y a las personas que los tienen a su cargo) de la necesidad de vigilar el empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas o cambios inusuales de comportamiento y de buscar atención médica inmediata si aparecen estos síntomas.

Población pediátrica

Dumirox no deberá utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años, salvo en el caso de pacientes con Trastorno Obsesivo Compulsivo. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio), y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron constatadas con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Si se adoptase, no obstante, la decisión, sobre la base

de las pruebas médicas, de efectuar el tratamiento, deberá supervisarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas de suicidio.

Además, carecemos de datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes por lo que se refiere al crecimiento, la madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

Población geriátrica

Los datos disponibles en ancianos no indican la existencia de diferencias clínicamente significativas a las dosis diarias normales respecto a los individuos más jóvenes. Sin embargo, y de acuerdo con estos estudios, los incrementos de dosis deberán realizarse más lentamente en los pacientes ancianos, y se procederá siempre con precaución al instaurar la dosis.

Insuficiencia renal y hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática o renal deberán iniciar el tratamiento con una dosis baja y serán cuidadosamente monitorizados.

El tratamiento con fluvoxamina se ha asociado raramente con una elevación de los enzimas hepáticos, generalmente acompañada de síntomas clínicos. En estos casos, se recomienda el cese de la medicación.

Síndrome de abstinencia al cesar el tratamiento de fluvoxamina

Con frecuencia se producen síntomas de abstinencia al cesar el tratamiento, en especial si el cese del tratamiento es brusco (ver sección 4.8). En ensayos clínicos, se han observado reacciones adversas en aproximadamente un 12 % de los pacientes tratados con fluvoxamina cuando se ha suspendido el tratamiento, que es similar a la incidencia observada en pacientes tratados con placebo. El riesgo de síntomas de retirada depende de diversos factores que incluyen la duración y la dosis de la terapia y la velocidad con la que se reduce la dosis.

Los síntomas relacionados con la retirada del producto que se notifican con mayor frecuencia son vértigo, alteraciones sensoriales (que incluyen parestesia, alteraciones visuales y sensaciones de electroshock), alteraciones del sueño (que incluyen insomnio y sueños intensos), agitación, irritabilidad, confusión, inestabilidad emocional, dolor de cabeza, náuseas y/o vómitos y diarrea, sudores y palpitaciones, temblor y ansiedad (ver sección 4.8).

En general, estos eventos son leves o moderados, sin embargo en algunos pacientes pueden ser más graves en intensidad. Con frecuencia se producen durante los primeros días del cese del tratamiento, pero raramente se producen notificaciones de estos síntomas en pacientes que olvidaron la toma de una dosis.

En general, estos síntomas son autolimitantes y por lo general se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2-3 meses o más). Al cesar el tratamiento, se recomienda reducir gradualmente la fluvoxamina durante un período de varias semanas o meses, según las necesidades de cada paciente (ver sección 4.2).

Trastornos psiquiátricos

La fluvoxamina debe ser usada con precaución en pacientes con antecedentes de manía e hipomanía. Se suspenderá el tratamiento con fluvoxamina en todo paciente que entre en fase maníaca.

Acatisia/Agitación psicomotora

El uso de la fluvoxamina se ha relacionado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una subjetiva agitación desagradable o angustiosa y la necesidad de moverse con frecuencia, acompañadas por la incapacidad de sentarse o estarse quieto. Es más probable que se produzca durante las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, si se aumenta la dosis puede ser perjudicial.

Trastornos del sistema nervioso

Aunque en los estudios en animales, fluvoxamina no ha evidenciado poseer actividad proconvulsiva, es aconsejable tener precaución al administrar el fármaco a pacientes con antecedentes de episodios convulsivos. Se debe evitar el tratamiento con fluvoxamina en pacientes con epilepsia no controlada y se procederá a un estricto control en los casos de epilepsia controlada. Si aparecen convulsiones o aumenta la frecuencia de las mismas, deberá cesar el tratamiento.

En raras ocasiones, se ha descrito el desarrollo de un síndrome serotoninérgico o de episodios parecidos al síndrome neuroléptico maligno asociados al tratamiento con fluvoxamina, especialmente cuando se administra conjuntamente con otros fármacos serotoninérgicos y/o neurolépticos o en combinación con buprenorfina o buprenorfina/naloxona. De producirse estos síndromes (caracterizados por síntomas tales como hipertermia, rigidez, mioclonia, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental incluyendo confusión, irritabilidad, agitación extrema progresando hacia el delirio y el coma) que pueden resultar amenazadores para la vida, se suspenderá el tratamiento con fluvoxamina instaurándose un tratamiento sintomático.

En circunstancias excepcionales, linezolid (un antibiótico IMAO no selectivo, relativamente débil) se puede administrar en combinación con fluvoxamina asegurando que existen facilidades para una estrecha supervisión y control de los síntomas del síndrome serotoninérgico y monitorización de la presión sanguínea (ver apartado 4.3 y 4.5). Si los síntomas aparecen, los médicos deberían considerar suspender uno o ambos tratamientos

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Al igual que ocurre con otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), se ha descrito, en raras ocasiones, hiponatremia, que parece ser de carácter reversible cuando se suspende la medicación con fluvoxamina. En algunos casos, pudo deberse al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. La mayoría de los pacientes afectados eran ancianos.

El control de la glicemia puede verse alterado, (por ejemplo hiperglucemia, hipoglucemia, disminución de la tolerancia a la glucosa) especialmente al inicio del tratamiento. Cuando se administra fluvoxamina a pacientes diagnosticados de diabetes mellitus, es posible que se requiera ajustar la dosificación de los antidiabéticos.

Trastornos oculares

Se ha notificado midriasis en asociación con ISRS como fluvoxamina. Por lo tanto se debe tener precaución cuando se prescriba fluvoxamina en pacientes con presión intraocular elevada o que están en riesgo de glaucoma de ángulo estrecho agudo.

Trastornos hematológicos

Se han descrito los siguientes casos de trastornos hemorrágicos: hemorragia gastrointestinal, hemorragia ginecológica, y otras hemorragias cutáneas o de las mucosas con ISRS. Se recomienda precaución en pacientes que reciban ISRS, especialmente en edad avanzada, y en aquellos que utilizan concomitantemente fármacos que afecten a la función plaquetaria (p.e. antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los ATCs, aspirina, AINEs) o fármacos que aumenten el riesgo de hemorragia al igual que en pacientes que tengan antecedentes de trastornos hemorrágicos y aquellos que estén en condiciones que les predispongan (p.e. trombocitopenia o trastornos de la coagulación).

Los ISRS/IRSN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto (ver secciones 4.6, 4.8).

Trastornos cardíacos

No debería administrarse fluvoxamina con terfenadina, astemizol o cisaprida ya que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas y el consiguiente incremento de riesgo de una prolongación del intervalo QT/Torsade de Pointes.

Debido a la falta de experiencia clínica, se recomienda una especial atención en las situaciones post-infarto agudo de miocardio.

Efectos dermatológicos

Se han notificado reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con fluvoxamina (ver sección 4.8). Parece que los pacientes pueden presentar mayor riesgo de estas reacciones al inicio del tratamiento. Si se producen reacciones cutáneas debe suspenderse de inmediato el tratamiento, y el paciente debe vigilarse estrechamente.

Terapia electroconvulsiva (TEC)

Hay experiencia clínica limitada sobre la administración conjunta de fluvoxamina y TEC, por lo que se recomienda precaución.

Disfunción sexual

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden causar síntomas de disfunción sexual (ver sección 4.8). Se ha informado de casos de disfunción sexual duradera donde los síntomas han continuado a pesar de la interrupción de los ISRS.

Inhibición del CYP 2C19

Dado que el clopidogrel se metaboliza en su metabolito activo parcialmente por el CYP2C19, se espera que el uso de fluvoxamina, que inhibe la actividad de esta enzima, dé como resultado niveles reducidos de fármaco del metabolito activo del clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como precaución, el uso concomitante de fluvoxamina debe ser desaconsejado.

Información relativa a excipientes

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Puede producir un efecto laxante débil porque contiene manitol.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Los efectos serotoninérgicos de la fluvoxamina se pueden potenciar cuando se usan en combinación con otros agentes serotoninérgicos (incluyendo tramadol, buprenorfina, buprenorfina/naloxona, triptanos, linezolid, SSRI y preparaciones de hierba de San Juan) y puede resultar en una afección potencialmente mortal (ver también sección 4.4).

Fluvoxamine se ha utilizado en combinación con litio en el tratamiento de pacientes gravemente enfermos, resistentes a fármacos. Sin embargo, el litio (y posiblemente también el triptófano) aumenta los efectos serotoninérgicos de la fluvoxamina. La combinación debe utilizarse con precaución en pacientes con depresión severa, resistente a fármacos.

En pacientes con anticoagulantes orales y fluvoxamina, el riesgo de hemorragia puede aumentar y, por lo tanto, estos pacientes deben ser vigilados de cerca.

Al igual que con otros fármacos psicotrópicos, se recomienda a los pacientes que eviten el consumo de alcohol durante el tratamiento de fluvoxamina.

Inhibidores de la monoamina oxidasa

Fluvoxamina no debe administrarse en combinación con IMAOs, incluyendo linezolid, debido al riesgo del síndrome de serotonina (ver también apartado 4.3 y 4.4).

Efecto de la fluvoxamida en el metabolismo oxidativo de otros fármacos

Fluvoxamina puede inhibir el metabolismo de medicamentos metabolizados por ciertas isoenzimas (CYPs) del citocromo P450. Una potente inhibición del CYP1A2 y CYP2C19 se ha demostrado en los estudios *in vitro* e *in vivo*. CYP2C9, CYP 2D6 y CYP3A4 se inhiben en menor medida. Los fármacos que se metabolizan básicamente vía estos isoenzimas, se eliminan de forma más lenta y pueden alcanzar concentraciones plasmáticas más elevadas cuando se administran conjuntamente con fluvoxamina.

En el caso de profármacos como el clopidogrel, que son activados por los CYP mencionados anteriormente, las concentraciones plasmáticas de la sustancia activa / metabolito pueden ser más bajas cuando se coadministran con fluvoxamina. Como precaución, el uso concomitante de clopidogrel y fluvoxamina debe ser desaconsejado.

La terapia concomitante de fluvoxamina y estos fármacos debe iniciarse o ajustarse al extremo menor de su intervalo de dosis. Las concentraciones plasmáticas, los efectos o los efectos adversos de los fármacos coadministrados deben ser monitorizados y su dosis debe ser reducida, si es necesario. Este hecho es especialmente significativo en el caso de fármacos con estrecho margen terapéutico.

Fármacos con estrecho margen terapéutico

La administración conjunta de fluvoxamina con fármacos de estrecho margen terapéutico (como tacrina, teofilina, metadona, mexiletina, fenitoína, carbamazepina y ciclosporina) debe ser cuidadosamente monitorizada cuando estos fármacos son metabolizados en exclusiva o en combinación a través de CYP. Si es necesario, se recomienda un ajuste de dosis de estos fármacos.

Se ha descrito una elevación de los niveles plasmáticos en equilibrio de aquellos antidepresivos tricíclicos (p. ej. clomipramina, imipramina, amitriptilina) y neurolépticos (p. ej. clozapina, olanzapina, quetiapina) que se metabolizan básicamente a través del citocromo P450 1A2 cuando se administran conjuntamente con fluvoxamina. Si se inicia un tratamiento con fluvoxamina, deberá considerarse una reducción en la dosis de estos fármacos.

Debido al estrecho índice terapéutico de la pimozida y su conocida capacidad para prolongar el intervalo QT, está contraindicado el uso concomitante de pimozida y fluvoxamina; ver sección 4.3.

Es probable que se incrementen los niveles plasmáticos de las benzodiacepinas (p. ej. triazolam, midazolam, alprazolam, y diazepam) con metabolismo oxidativo con la coadministración de fluvoxamina. La dosificación de estas benzodiacepinas se reducirá durante la coadministración con fluvoxamina.

Dado que las concentraciones plasmáticas de ropinirol pueden verse aumentadas en el tratamiento combinado con fluvoxamina, provocando así un riesgo de sobredosis, puede ser necesario controlar y reducir la posología de ropinirol durante la administración conjunta y tras la retirada de fluvoxamina.

Dado que las concentraciones plasmáticas de propranolol pueden aumentar cuando se combina con fluvoxamina, la dosis de propranolol debe reducirse.

En la administración conjunta con fluvoxamina, se han registrado aumentos significativos de la concentración plasmática de warfarina y en el tiempo de protombina.

Casos de incremento de efectos adversos

Se han descrito casos aislados de toxicidad cardíaca al administrar tioridazina junto con fluvoxamina.

Es probable que los niveles plasmáticos de cafeína aumenten con la administración concomitante de fluvoxamina. Así pues, los pacientes que tomen grandes cantidades de bebidas con cafeína deben disminuir su ingesta cuando se administre fluvoxamina y se manifiesten efectos adversos (tales como temblor, palpitaciones, náuseas, inquietud, insomnio).

Terfenadina, astemizol, cisaprida, sildenafilo (ver también apartado 4.4).

La fluvoxamina no altera las concentraciones plasmáticas de digoxina.

La fluvoxamina no altera las concentraciones plasmáticas de atenolol.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos epidemiológicos han sugerido que el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) durante el embarazo, en particular al final del embarazo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido (PPHN). El riesgo observado fue de aproximadamente 5 casos por 1000 embarazos. En la población general se producen 1 o 2 casos de PPHN por 1000 embarazos.

Los estudios de toxicidad en la reproducción en animales tratados muestran un incremento en la embriotoxicidad (muerte embriofetal, alteraciones visuales en el feto). No se conoce la relevancia en humanos. Se desconoce el margen de seguridad de la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Dumirox no debe ser utilizado durante el embarazo a menos que la condición clínica de la mujer requiera tratamiento con fluvoxamina.

Se han descrito casos aislados de síntomas de retirada en el recién nacido, tras el uso de fluvoxamina al final del embarazo.

Algunos recién nacidos experimentan dificultades para comer y/o respirar, pueden sufrir convulsiones, inestabilidad en la temperatura, hipoglucemia, temblor, tono muscular anormal, nerviosismo, cianosis, irritabilidad, letargo, somnolencia, vómitos, dificultad para dormir y lloros constantes después de la exposición ISRS en el tercer trimestre y pueden requerir una hospitalización prolongada.

Los datos observacionales muestran un mayor riesgo (menos del doble) de hemorragia posparto tras la exposición a ISRS/IRSN en el mes previo al parto (ver secciones 4.4, 4.8).

Lactancia

Fluvoxamina se excreta por la leche materna en pequeñas cantidades. Por este motivo, no debe ser administrada en mujeres lactantes.

Fertilidad

Estudios de toxicidad reproductiva en animales han demostrado que Dumirox afecta a la fertilidad masculina y femenina. No se ha identificado el margen de seguridad para este efecto. No se conoce la relevancia en humanos (ver sección 5.3).

Estudios en animales han demostrado que fluvoxamina afecta a la calidad del espermatozoides (ver sección 5.3). Informes de casos en humanos con algún ISRS han demostrado que el efecto sobre la calidad del espermatozoides es reversible. Hasta ahora no se ha observado impacto en la fertilidad humana.

No se debe utilizar Dumirox en pacientes que intentan concebir a menos que la condición clínica del paciente requiera tratamiento con fluvoxamina.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dosis de hasta 150 mg de fluvoxamina no afectaron la capacidad psicomotriz asociada a la habilidad de conducir o manejar maquinaria en voluntarios sanos. No obstante, se ha descrito somnolencia durante el tratamiento con fluvoxamina. Por consiguiente, se recomienda precaución hasta que la respuesta individual a la medicación no haya sido establecida.

4.8. Reacciones adversas

Los efectos adversos, observados en los ensayos clínicos con las frecuencias listadas más abajo, con frecuencia están relacionadas con la enfermedad y no necesariamente relacionadas con el tratamiento. Frecuencia estimada: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponible)

Clasificación de órganos-sistema MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos endocrinos					Hiperprolactinemia, secreción inadecuada de la hormona antidiurética
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia				Hiponatremia, incremento de peso, reducción de peso.
Trastornos psiquiátricos		Alucinaciones, confusión, agresión	Manía		Ideas suicidas (ver apartado 4.4)

Trastornos del sistema nervioso	Agitación, nerviosismo, ansiedad, insomnio, somnolencia, temblores, dolor de cabeza, vértigo	Reacciones extrapiramidales, ataxia	Convulsiones		Se han notificado Síndrome serotoninérgico, síndrome neuroléptico maligno, como acontecimientos, parestesia, disgeusia y SIHAD (ver también el apartado 4.4). Inquietud psicomotora/ataxia (ver apartado 4.4)
Trastornos oculares					Glaucoma, midriasis
Trastornos renales y urinarios					Trastornos de micción (incluyendo retención urinaria, incontinencia urinaria, polaquiuria, nocturia y enuresis)
Trastornos cardíacos	Palpitaciones/taquicardia				
Trastornos vasculares		Hipotensión (ortostática)			Hemorragia (ej. Hemorragia gastrointestinal, hemorragia ginecológica, equimosis, púrpura)
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, boca seca, dispepsia, náuseas*, vómitos				
Trastornos hepatobiliares			Función hepática anormal		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis, sudoración	Reacciones de hipersensibilidad cutánea (incl. edema angioneurótico, erupción, prurito)	Reacción de fotosensibilidad		Síndrome de Stevens-Johnson***/ Necrolisis epidérmica tóxica***, Eritema multiforme** *
Trastornos		Artralgia, mialgia			Fracturas

musculoesqueléticos y del tejido conectivo					óseas **
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Eyacuación anormal (retardada)	Galactorrea		Anorgasmia, trastornos menstruales (como amenorrea, hipomenorrea, metrorragia, menorragia, hemorragia posparto****)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, malestar				Síndrome de abstinencia a fármacos incluyendo síndrome de abstinencia neonatal (ver apartado 4.6)

*Náuseas, a veces acompañadas con vómitos es el síntoma más frecuentemente observado asociado al tratamiento con fluvoxamina. Este efecto adverso disminuye en las primeras dos semanas de tratamiento.

**Efectos de clase: Estudios epidemiológicos, principalmente realizados en pacientes de 50 años de edad y mayores, muestran un incremento del riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y antidepresivos tricíclicos (ATC). El mecanismo que conduce a este riesgo es desconocido.

*** Se informó de reacciones adversas con una frecuencia estimada durante la vigilancia post-comercialización que no se observaron en ensayos clínicos controlados con placebo.

**** Este acontecimiento se ha notificado para la categoría terapéutica de los ISRS/IRSN (ver secciones 4.4, 4.6).

Se han comunicado casos de ideas de suicidio y comportamiento suicida durante el tratamiento con fluvoxamina o en las primeras etapas al cesar la terapia (ver apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Síndrome de abstinencia al cesar la terapia de fluvoxamina

Al cesar la terapia de fluvoxamina (en especial cuando es brusca) con frecuencia se produce síndrome de abstinencia. Las reacciones que con mayor frecuencia se comunican son vértigo, alteraciones sensoriales (que incluyen parestesia, alteraciones visuales y sensaciones de electroshock), alteraciones del sueño (que incluyen insomnio y sueños intensos), agitación y ansiedad, irritabilidad, confusión, inestabilidad emocional, náuseas y/o vómitos, diarrea, sudores, palpitaciones, dolor de cabeza y temblor. En general, estos síntomas son leves o moderados y son autolimitados, sin embargo en algunos pacientes pueden ser graves y/o de mayor duración. Por tanto, se aconseja que cuando ya no se precise el tratamiento de fluvoxamina la retirada sea gradual, mediante una disminución de la dosis (ver sección 4.2 y sección 4.4).

Población pediátrica

En un ensayo controlado con placebo de 10 semanas de duración, realizado en niños y adolescentes con TOC, los acontecimientos adversos registrados con una incidencia superior a placebo fueron: insomnio, astenia, agitación, hipercinesia, somnolencia y dispepsia. En este estudio los acontecimientos adversos graves observados fueron: agitación e hipomanía.

En el tratamiento de niños y adolescentes, fuera de ensayos clínicos, se han observado convulsiones.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

Síntomas

Los síntomas incluyen trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea), somnolencia y mareos. Se han comunicado también efectos cardiovasculares (taquicardia, bradicardia, hipotensión), trastornos de la función hepática, convulsiones y coma.

La fluvoxamina tiene un margen de seguridad amplio en la sobredosificación. Desde su comercialización, los casos de muerte por sobredosificación atribuidos a fluvoxamina únicamente son extremadamente raros. La dosis máxima que se conoce ingerida por un paciente es de 12 g. Dicho paciente se recuperó totalmente.

Ocasionalmente, se han registrado casos de sobredosificación más graves con fluvoxamina en combinación con otros fármacos.

Tratamiento

No hay antídoto específico para la fluvoxamina. En caso de sobredosificación, se procederá inmediatamente al lavado de estómago y se instaurará un tratamiento sintomático. Se recomienda también el uso repetido de carbón activado, acompañado en caso necesario de un laxante osmótico.

Es poco probable que la diuresis forzada o la diálisis puedan resultar beneficiosas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antidepresivos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
Código ATC: N06AB08

El mecanismo de acción de la fluvoxamina se relaciona con la inhibición selectiva de la recaptación de serotonina por las neuronas cerebrales. Se produce una interferencia mínima con procesos noradrenérgicos. Los estudios de unión a receptores han demostrado que la fluvoxamina presenta una baja afinidad por los receptores alfa adrenérgicos, beta adrenérgicos, histaminérgicos, colinérgicos muscarínicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos.

En un ensayo clínico controlado con placebo realizado en 120 pacientes con TOC, de edades comprendidas entre 8 y 17 años, se registró una mejoría estadísticamente significativa en la población total a favor de la fluvoxamina a las 10 semanas. El análisis de otro subgrupo reveló mejoría en la escala C-YBOCS en niños, no registrándose ningún efecto en adolescentes. La dosis media administrada fue de 158 mg/día y 168 mg/ día, respectivamente.

Respuesta a la dosificación

No se han realizado estudios clínicos formales que investigaran la respuesta a la dosificación de fluvoxamina. Sin embargo, la práctica clínica indica que valorar un aumento de la dosificación puede beneficiar a algunos pacientes.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Fluvoxamina se absorbe completamente tras la administración oral. La concentración plasmática máxima se alcanza a las 3-8 horas de la toma. La biodisponibilidad total media es del 53 % debido al metabolismo de primer paso.

La farmacocinética de fluvoxamina no se altera por la ingesta de alimentos.

Distribución

In vitro la unión a proteínas plasmáticas de fluvoxamina es del 80%. El volumen de distribución en humanos es de 25 l/kg.

Metabolismo o Biotransformación

La fluvoxamina sufre un intenso metabolismo en el hígado. Aunque CYP2D6 resulta in vitro el principal isoenzima implicado en el metabolismo de fluvoxamina, las concentraciones plasmáticas en metabolizadores lentos de CYP2D6 no son mucho mayores que las de los metabolizadores rápidos.

La semivida plasmática es de 13-15 horas aproximadamente después de una administración única y un poco más larga (17-22 horas) tras administración repetida. Los niveles plasmáticos de equilibrio se alcanzan a los 10-14 días.

Fluvoxamina sufre una intensa transformación hepática, principalmente vía desmetilación oxidativa, transformándose como mínimo en nueve metabolitos que se excretan por los riñones. Los dos metabolitos principales son farmacológicamente inactivos. No es probable que el resto de metabolitos tenga actividad farmacológica. La fluvoxamina es un inhibidor potente de CYP1A2 y CYP2C19. Se encontró una inhibición moderada para CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4.

La fluvoxamina presenta una farmacocinética lineal con dosis única. Las concentraciones en equilibrio son mayores que las halladas a partir de los datos obtenidos con dosis única y este incremento desproporcionado es más acusado con las dosis diarias altas.

Grupos especiales de pacientes

La farmacocinética de fluvoxamina es similar en adultos sanos, pacientes ancianos y pacientes con insuficiencia renal. El metabolismo de fluvoxamina se altera en pacientes con enfermedades hepáticas.

Las concentraciones en equilibrio estacionario de fluvoxamina resultaron dos veces más altas en niños (6-11 años) que en adolescentes (12-17 años). Las concentraciones plasmáticas en adolescentes son similares a las de los adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis y mutagénesis

No hay evidencia de carcinogenicidad o mutagenicidad con fluvoxamina.

Fertilidad y toxicidad para la reproducción

Los estudios en animales sobre la fertilidad masculina y femenina revelaron una disminución de la conducta de apareamiento, disminución del recuento de espermatozoides y el índice de fertilidad y aumento del peso del ovario en niveles superiores a la exposición humana. Los efectos se observaron a exposiciones > 2 veces superiores a la exposición a la dosis terapéutica máxima. Debido a que no existe margen de seguridad entre exposición al NOAEL en los estudios de reproducción y la exposición a la dosis terapéutica máxima el riesgo para los pacientes no puede ser descartado

Los estudios de toxicidad reproductiva en ratas han demostrado que la fluvoxamina es embriotóxica (aumenta la muerte embriofetal [reabsorciones], aumenta las anomalías oculares fetales [retina plegada], reduce el peso fetal y retrasa la osificación). Los efectos sobre el peso fetal y osificación suelen ser secundarios a la toxicidad materna (reducción del peso corporal materno y ganancia del peso corporal).

Además se observó una mayor incidencia de mortalidad perinatal de las crías en estudios pre y postnatal.

El margen de seguridad para la toxicidad reproductiva es desconocido.

Dependencia física y psicológica

El potencial de abuso, tolerancia y dependencia física ha sido estudiado en un modelo de primates no humanos. No se han encontrado evidencias de dependencia.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:

Manitol
Almidón de maíz sin gluten
Almidón pregelatinizado
Estearilfumarato sódico
Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento:

Hipromelosa
Macrogol 6000
Talco
Dióxido de titanio (E 171).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters de PVC/PVDC/Aluminio

Tamaños de envase: 5,10,20,30,50,60,90,100 y 250 comprimidos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna recomendación especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatrix Healthcare Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart, Dublín 15

Dublín

Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

57233

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

Junio 1987/ Fecha de la última revalidación Junio de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2021