

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Dumyrox 100 mg comprimidos revestidos por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 100 mg de maleato de fluvoxamina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película brancos a quase brancos, ovais, biconvexos, com ranhura, gravados com a inscrição '313' em ambos os lados da ranhura.

O comprimido pode ser dividido em metades iguais.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Episódio depressivo major.

Perturbação Obsessivo-Compulsiva (POC).

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Depressão:

Adultos

A dose recomendada é 100 mg/dia. Os doentes devem iniciar o tratamento com uma dose de 50 mg ou 100 mg, administrada em toma única à noite. A dose deve ser revista e ajustada, se necessário, dentro de 3 a 4 semanas após início do tratamento e posteriormente sempre que clinicamente apropriado. Embora se possa verificar com doses mais elevadas um aumento potencial dos efeitos indesejáveis, se após algumas semanas com a dose recomendada se verificar que a resposta é insuficiente, alguns doentes podem beneficiar de um aumento gradual da dose até um máximo de 300 mg/dia (ver secção 5.1). Doses até 150 mg podem ser administradas em toma única, preferencialmente à noite. É aconselhável que uma dose diária total superior a 150 mg seja administrada em 2 a 3 doses divididas. Os ajustes da dose devem ser efetuados cuidadosamente e de forma individual, mantendo o doente com a dose mínima efetiva.

Os doentes com depressão devem ser tratados durante, pelo menos, um período de 6 meses de modo a assegurar que estão isentos de sintomas.

#### Crianças / adolescentes

Dumyrox não deve ser administrado em crianças e adolescentes de idade inferior a 18 anos no tratamento do episódio depressivo major. A eficácia e segurança de Dumyrox no tratamento do episódio depressivo major pediátrico não foram estabelecidas (ver secção 4.4.).

#### Perturbação Obsessivo-Compulsiva

##### Adultos

A dose recomendada é entre 100 – 300 mg/dia. Os doentes devem iniciar o tratamento com 50 mg/dia. Embora, com doses mais elevadas se possa verificar um aumento potencial dos efeitos indesejáveis, se após algumas semanas com a dose recomendada se verificar que a resposta é insuficiente, alguns doentes podem beneficiar de um aumento gradual da dose até um máximo de 300 mg/dia (ver secção 5.1). Doses até 150 mg podem ser administradas em toma única, preferencialmente à noite. É aconselhável que uma dose diária total superior a 150 mg seja administrada em 2 a 3 doses divididas. Se tiver sido obtida uma boa resposta terapêutica, pode-se continuar o tratamento com ajustes individuais da dose.

Enquanto não existirem estudos sistemáticos para responder à pergunta sobre a duração da continuação do tratamento com fluvoxamina, a POC é uma doença crónica e é razoável considerar a continuação do tratamento para além das 10 semanas em doentes reagindo positivamente. Os ajustes da dose devem ser efetuados cuidadosamente e de forma individual, mantendo o doente com a dose mínima eficaz. A necessidade de tratamento deve ser reavaliada periodicamente. Alguns médicos propõem a psicoterapia comportamental concomitante para doentes com boa resposta à farmacoterapia. Na POC não foi demonstrada eficácia a longo termo (mais de 24 semanas).

##### Crianças/adolescentes

Em crianças a partir dos 8 anos e em adolescentes existem dados limitados sobre uma dose até 100 mg, duas vezes por dia, durante 10 semanas. A dose inicial é de 25 mg por dia. Aumentando-se 25 mg todos os 4-7 dias, se tolerado, até se atingir uma dose efetiva. A dose máxima em crianças não deve exceder 200 mg/dia (para mais pormenores ver secções 5.1. e 5.2.). É aconselhável que uma dose diária total superior a 50 mg seja administrada em duas doses divididas. Se as duas doses divididas não forem iguais, a dose superior deve ser administrada ao deitar.

##### Sintomas de privação verificados com a suspensão da fluvoxamina

Deve ser evitada a suspensão abrupta do tratamento. Quando se pretender suspender o tratamento com fluvoxamina, a dose deve ser gradualmente reduzida durante um período de pelo menos uma a duas semanas, de forma a reduzir o risco de reações de privação (ver secções 4.4 e 4.8). Se ocorrerem sintomas intoleráveis após uma diminuição da dose ou após suspensão do tratamento, deve ser considerado retornar à dose anteriormente prescrita. Posteriormente, o médico deve continuar a reduzir a dose, mas a redução deve ser feita mais gradualmente.

#### Insuficiência hepática ou renal

Doentes que sofram de insuficiência hepática ou renal devem iniciar o tratamento com uma dose reduzida e devem ser cuidadosamente monitorizados.

#### Modo de administração

Os comprimidos de fluvoxamina devem ser deglutidos com água e sem mastigar.

### 4.3 Contraindicações

Dumyrox está contraindicado em associação com tizanidina e inibidores da monoamino-oxidase (IMAO) (ver secções 4.4 e 4.5).

O tratamento com fluvoxamina pode ter início:

duas semanas após a interrupção dum IMAO irreversível, ou  
no dia seguinte à interrupção dum IMAO reversível (p. ex. moclobemida, linezolida).

Deve decorrer pelo menos uma semana entre a interrupção do tratamento com fluvoxamina e o início de uma terapêutica posterior com qualquer IMAO.

Ver secção 4.4 para precauções no caso excecional em que a linezolida precisa de ser administrada em associação com fluvoxamina.

Os comprimidos de Dumyrox não devem ser usados em combinação com a pimozida (ver secção 4.5).

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Suicídio / ideação suicida ou agravamento da situação clínica

A depressão está associada a um aumento do risco de ideação suicida, autoagressividade e suicídio (acontecimentos relacionados com o suicídio). Este risco prevalece até que ocorra remissão significativa dos sintomas. Como durante as primeiras semanas ou mais de tratamento pode não se verificar melhoria, os doentes deverão ter uma vigilância mais rigorosa até que essa melhoria ocorra. De acordo com a prática clínica, em geral o risco de suicídio pode aumentar nas fases iniciais da recuperação.

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

Os doentes com antecedentes de acontecimentos relacionados com suicídio ou os doentes que apresentem um grau significativo de ideação suicida antes do início do tratamento, apresentam também um maior risco de ideação suicida ou de tentativa de

suicídio, devendo por este motivo ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento.

Jovens adultos (dos 18 aos 24 anos de idade)

Uma meta-análise de ensaios clínicos controlados com placebo de fármacos antidepressivos em doentes adultos com distúrbios psiquiátricos demonstrou um aumento do risco de comportamentos relacionados com o suicídio em doentes com menos de 25 anos a tomar antidepressivos comparativamente aos doentes a tomar placebo.

A terapêutica medicamentosa deverá ser acompanhada de uma monitorização rigorosa em particular nos doentes de maior risco especialmente na fase inicial do tratamento ou na sequência de alterações posológicas.

Os doentes (e os prestadores de cuidados de saúde aos doentes) devem ser alertados para a necessidade de monitorização relativamente a qualquer agravamento da situação clínica, pensamentos ou comportamentos relacionados com o suicídio e alterações invulgaes no comportamento e procurar assistência médica imediatamente caso estes sintomas ocorram.

População pediátrica

A fluvoxamina não deve ser utilizada no tratamento de crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, exceto nos casos de doentes com Perturbação Obsessivo-Compulsiva. Foram observados com maior frequência comportamentos relacionados com o suicídio (tentativa de suicídio e ideação suicida) e hostilidade (predominante agressão, comportamento de oposição e cólera) em ensaios clínicos com crianças e adolescentes que se encontravam a tomar antidepressivos, em comparação com os que se encontravam a tomar placebo. Se, não obstante, com base na necessidade clínica, a decisão de tratamento for tomada, o doente deve ser rigorosamente monitorizado em relação ao aparecimento de sintomas suicidas.

Não estão disponíveis dados de segurança a longo prazo em crianças e adolescentes no que se refere ao crescimento, à maturação e ao desenvolvimento cognitivo e comportamental.

População geriátrica

Os dados em idosos não indicam diferenças clinicamente significativas nas doses diárias normais, em comparação com indivíduos mais jovens. Contudo, o aumento gradual da dose deve ser efetuado mais lentamente nos idosos e o acerto da dose deve ser sempre efetuado com precaução.

Compromisso renal e hepático

Doentes sofrendo de insuficiência hepática ou renal devem iniciar o tratamento com uma dose reduzida e devem ser cuidadosamente monitorizados.

O tratamento com fluvoxamina tem sido raramente associado a um aumento das enzimas hepáticas, geralmente acompanhado de sintomas clínicos. Em tais casos, o tratamento deve ser suspenso.

Sintomas de privação observados com a suspensão do tratamento com fluvoxamina  
Os sintomas de privação quando se suspende o tratamento são frequentes, particularmente se a suspensão for abrupta (ver secção 4.8). Em ensaios clínicos, ocorreram acontecimentos adversos relacionados com a suspensão do tratamento em aproximadamente 12% dos doentes tratados com fluvoxamina, a qual é semelhante à incidência dos doentes tratados com placebo. O risco de sintomas de privação pode estar dependente de vários fatores, incluindo a duração do tratamento, a dose utilizada e a taxa de redução da dose.

Os sintomas mais frequentemente notificados em associação com a descontinuação do produto incluem: tonturas, perturbações sensoriais (incluindo parestesias, perturbações visuais e sensações de choques elétricos) perturbações do sono (incluindo insónias e sonhos intensos), agitação, irritabilidade, confusão, instabilidade emocional, cefaleias, náuseas e/ou vómitos e diarreia, sudção e palpitações, tremor e ansiedade (ver secção 4.8).

De um modo geral, estes acontecimentos são ligeiros a moderados, contudo nalguns doentes podem ser de intensidade grave. Geralmente, ocorrem nos primeiros dias de suspensão do tratamento, mas tem havido muito raramente relatos destes sintomas em doentes que inadvertidamente falharam uma dose.

Geralmente, estes sintomas são autolimitados e desaparecem dentro de 2 semanas, embora nalguns indivíduos possam ser prolongados (2-3 meses ou mais). Assim, é aconselhável na suspensão do tratamento, que se reduza gradualmente a dose de fluvoxamina, durante várias semanas ou meses, de acordo com as necessidades do doente (ver “secção 4.2).

#### Perturbações psiquiátricas

A fluvoxamina deve ser utilizada com precaução em doentes com antecedentes de mania/hipomania. A fluvoxamina deve ser suspensa nos doentes a entrar em fase maníaca.

#### Acatisia / Inquietação psicomotora

O uso de fluvoxamina tem sido associado ao desenvolvimento de acatisia, caracterizada por uma inquietação desagradável e pela necessidade de movimentação frequente, acompanhada por incapacidade em se sentar ou em estar parado. Este acontecimento é mais provável de ocorrer nas primeiras semanas de tratamento. Nos doentes que desenvolvem estes sintomas, o aumento da dose pode ser prejudicial.

#### Doenças do sistema nervoso

Apesar de, em estudos em animais, a fluvoxamina não demonstrar propriedades pró-convulsivas, recomenda-se precaução na administração do fármaco a doentes com antecedentes de perturbações convulsivas. A fluvoxamina deve ser evitada em doentes com epilepsia instável e doentes com epilepsia controlada devem ser cuidadosamente monitorizados. O tratamento com fluvoxamina deve ser suspenso se ocorrerem convulsões ou se a frequência de convulsões aumentar.

Foram notificados em casos raros, a ocorrência da síndrome serotoninérgica ou de reações semelhantes à síndrome neuroléptica maligna em associação com o tratamento

com fluvoxamina, particularmente quando administrada em associação com outros medicamentos serotoninérgicos e/ou neurolépticos ou em combinação com buprenorfina ou buprenorfina / naloxona. Como essas síndromes podem resultar em situações clínicas potencialmente fatais, deve-se suspender o tratamento com fluvoxamina caso ocorram tais acontecimentos (caracterizados por conjuntos de sintomas tais como hipertermia, rigidez, mioclonia, instabilidade autonómica com possíveis flutuações rápidas dos sinais vitais, alterações do estado mental incluindo confusão, irritabilidade, agitação extrema progredindo para delírio e coma) e iniciar uma terapêutica sintomática de suporte.

Em circunstâncias excepcionais, a linezolida (um antibiótico que é um inibidor relativamente fraco de MAO não seletivo e reversível) pode ser administrado em combinação com a fluvoxamina, desde que existam condições para uma estreita monitorização e tratamento dos sintomas da síndrome serotoninérgica e monitorização da pressão arterial (ver secções 4.3 e 4.5). Se ocorrerem sintomas, os médicos devem considerar a interrupção de um ou de ambos os medicamentos.

#### Perturbações do metabolismo e da nutrição

Tal como com outros ISRS's, tem sido raramente notificada hiponatremia, e aparenta ser reversível com a suspensão da fluvoxamina. Alguns casos foram possivelmente devidos à síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética. A maioria dos casos notificados foi associada a doentes idosos.

O controlo glicémico pode estar perturbado (i.e., hiperglicemia, hipoglicemia, diminuição da tolerância à glucose), especialmente nos estádios iniciais do tratamento. Quando a fluvoxamina é administrada aos doentes com antecedentes conhecidos de diabetes mellitus, pode ser necessário ajustar a dose dos antidiabéticos.

#### Perturbações oculares

Foi notificada midríase associada aos ISRS's como a fluvoxamina. Assim, é preciso precaução quando se prescreve fluvoxamina aos doentes com pressão intraocular elevada ou aos que têm risco de glaucoma de ângulo fechado.

#### Perturbações hematológicas

Têm sido descritos casos de perturbações hemorrágicas: hemorragia gastrointestinal, hemorragia ginecológica, os ISRS podem aumentar o risco de hemorragia pós-parto (ver secções 4.6 e 4.8) e outras hemorragias cutâneas ou das mucosas, com ISRS's.

Recomenda-se precaução em doentes submetidos a ISRS's, em particular nos doentes idosos e em doentes que utilizam concomitantemente fármacos conhecidos por afetarem a função plaquetária (por ex.: antipsicóticos atípicos e fenotiazinas, a maioria dos ATCs, ácido acetilsalicílico, AINEs), ou medicamentos conhecidos por aumentarem o risco de hemorragia, assim como em doentes com antecedentes de perturbações hemorrágicas e naqueles com predisposição (por ex. trombocitopenia ou perturbações da coagulação).

#### Perturbações cardíacas

A fluvoxamina não deve ser administrada concomitantemente com terfenadina, astemizol ou cisaprida dado que as concentrações plasmáticas podem estar aumentadas, resultando num risco acrescido de prolongamento do intervalo QT/Torsades de Pointes.

Devido à ausência de experiência clínica, recomenda-se especial atenção na situação de pós-enfarte agudo do miocárdio.

#### Efeitos dermatológicos

Têm sido notificadas reações cutâneas graves, algumas das quais fatais, incluindo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, associadas à Fluvoxamina (ver secção 4.8). Aparentemente, existe um maior risco de ocorrência destas reações no início do tratamento. Se ocorrer reações cutâneas a fluvoxamina deve ser descontinuada imediatamente, e o doente deverá ter uma vigilância mais rigorosa.

#### Terapia electroconvulsivante (ECT)

Existe uma experiência clínica limitada na administração concomitante da fluvoxamina e ECT (terapia electroconvulsivante), portanto recomenda-se a utilização com precaução.

#### Disfunção sexual

Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) podem causar sintomas de disfunção sexual (ver secção 4.8). Foram notificados casos de disfunção sexual prolongada cujos sintomas persistiram apesar da descontinuação do ISRS.

#### Inibição do CYP 2C19

Uma vez que o clopidogrel é metabolizado no seu metabolito ativo em parte pelo CYP2C19 é esperado que a utilização da fluvoxamina, a qual inibe a atividade desta enzima, resulte na redução dos níveis do metabolito ativo do clopidogrel. A relevância clínica desta interação é incerta. Como precaução a utilização concomitante de fluvoxamina deve ser desencorajada (ver secção 4.5)

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

#### Interações farmacodinâmicas

Os efeitos serotoninérgicos da fluvoxamina podem estar aumentados quando utilizada em associação com outros agentes serotoninérgicos (incluindo tramadol, buprenorfina, buprenorfina/naloxona, triptanos, linezolida, ISRS e preparações à base de hipericão) e pode resultar numa condição potencialmente fatal (ver também secção 4.4).

A fluvoxamina foi utilizada em associação com lítio no tratamento de doentes gravemente doentes, resistentes ao fármaco. Contudo, o lítio (e possivelmente também o triptofano) aumenta os efeitos serotoninérgicos da fluvoxamina. A associação deve ser utilizada com precaução em doentes com depressão grave, resistente aos fármacos.

Em doentes a tomar anticoagulantes orais e fluvoxamina, o risco de hemorragia pode aumentar, assim sendo, estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados.

Como com outros fármacos psicotrópicos, os doentes devem ser aconselhados a evitar o uso de álcool enquanto tomam fluvoxamina.

#### Inibidores da monoamino-oxidase

A fluvoxamina não deve ser usada em associação com inibidores da MAO, incluindo linezolid, devido ao risco de síndrome serotoninérgica (ver também secções 4.3 e 4.4).

#### Efeito da fluvoxamina no metabolismo oxidativo de outros fármacos

A fluvoxamina pode inibir o metabolismo de fármacos metabolizados por certas isoenzimas do citocromo P450 (CYPs). Em estudos in vitro e in vivo é demonstrada uma forte inibição do CYP1A2 e CYP 2C19. Os CYP2C9, CYP 2D6 e CYP3A4 são inibidos em menor grau. Fármacos extensamente metabolizados por essas isoenzimas são eliminados mais lentamente e poderão ter concentrações plasmáticas mais elevadas quando administrados concomitantemente com fluvoxamina.

No caso dos pró-fármacos ativados pelos CYPs supracitados, como clopidogrel, as concentrações plasmáticas da substância/ metabolito ativo podem ser inferiores quando administrados concomitantemente com fluvoxamina. Como precaução, a utilização concomitante de clopidogrel e fluvoxamina deve ser evitada.

A terapêutica concomitante da fluvoxamina com estes fármacos deve ter início ou ser ajustada no limite inferior do seu intervalo posológico. As concentrações plasmáticas, os efeitos ou efeitos adversos dos fármacos administrados concomitantemente devem ser monitorizados e as suas dosagens devem ser reduzidas, se necessário. Isto é particularmente relevante para fármacos com uma estreita margem terapêutica.

#### Compostos com um índice terapêutico estreito

A administração concomitante de fluvoxamina e fármacos com um índice terapêutico estreito (como tacrina, teofilina, metadona, mexiletina, fenitoína, carbamazepina e ciclosporina) deve ser cuidadosamente monitorizada quando estes fármacos são metabolizados exclusivamente ou por uma combinação de CYPs inibidos pela fluvoxamina.

Se necessário, recomenda-se o ajuste posológico destes fármacos.

Devido ao estreito índice terapêutico da pimozida e à sua conhecida capacidade de prolongar o intervalo QT, o uso concomitante de pimozida e fluvoxamina está contraindicado - ver secção 4.3.

Têm sido notificados casos de aumento dos níveis plasmáticos previamente estabilizados dos antidepressivos tricíclicos (por ex.: clomipramina, imipramina e amitriptilina) e neurolépticos (por ex.: clozapina, olanzapina, quetiapina) amplamente metabolizados através do citocromo P450 1A2, quando administrados em conjunto com a fluvoxamina. Uma redução da dose desses fármacos deve ser considerada se se iniciar tratamento com fluvoxamina.

É provável que os níveis plasmáticos de benzodiazepinas metabolizadas por via oxidativa (p. ex. triazolam, midazolam, alprazolam e diazepam) aumentem quando administrados concomitantemente com fluvoxamina. A dosagem destas



benzodiazepinas deve ser reduzida durante a administração concomitantemente com fluvoxamina.

Como as concentrações plasmáticas de ropinirol podem estar aumentadas em combinação com fluvoxamina, aumentando assim o risco de sobredosagem, pode ser requerida vigilância e redução da dose de ropinirol durante o tratamento com fluvoxamina e após a sua retirada.

Uma vez que as concentrações plasmáticas de propranolol administrado concomitantemente com fluvoxamina estão aumentadas, pode ser necessário reduzir a dose de propranolol.

Quando administrada com fluvoxamina, as concentrações plasmáticas de varfarina foram significativamente aumentadas e os tempos de protrombina prolongados.

Casos de efeitos secundários aumentados

Foram relatados casos isolados de toxicidade cardíaca quando a fluvoxamina foi usada em combinação com tioridazina.

Os níveis plasmáticos de cafeína poderão estar aumentados durante a administração concomitante com fluvoxamina. Assim, doentes que consomem elevadas quantidades de bebidas contendo cafeína deverão reduzir a sua ingestão quando em tratamento com fluvoxamina observarem efeitos adversos à cafeína (como tremor, palpitações, náusea, irrequietude, insónia).

Terfenadina, astemizol, cisaprida, sildenafil (ver também secção 4.4).

A fluvoxamina não influencia as concentrações plasmáticas de digoxina.

A fluvoxamina não influencia as concentrações plasmáticas de atenolol.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Dados epidemiológicos sugerem que a utilização de inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) durante a gravidez, especialmente na última fase, pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPN). O risco observado foi de aproximadamente 5 casos por 1000 gravidezes. Na população em geral, ocorrem um a dois casos de HPPN por 1000 gravidezes.

Os estudos de toxicidade na reprodução em animais mostraram aumentos na embriotoxicidade relacionados com o tratamento (morte embriofetal, anormalidades fetais a nível ocular). A relevância deste facto para o Homem é desconhecida. A margem de segurança para toxicidade reprodutiva é desconhecida (ver secção 5.3).

Dumyrox não deve ser utilizado durante a gravidez exceto se a condição clínica da mulher necessite de tratamento com fluvoxamina.

Dados observacionais indicam um aumento do risco (inferior a duas vezes) de hemorragia pós-parto na sequência da exposição a ISRS no mês que antecede o parto (ver secções 4.4 e 4.8).

Casos isolados de sintomas de privação em recém-nascidos foram descritos após a utilização da fluvoxamina no fim da gravidez.

Alguns recém-nascidos experimentaram dificuldades em respirar e/ou em alimentar-se, convulsões, temperatura corporal instável, hipoglicemia, tremor, tónus muscular anormal, inquietação, cianose, irritabilidade, letargia, sonolência, vômitos, dificuldade em adormecer e choro constante devido a exposição aos ISRS após o 3º trimestre da gravidez e podem requerer hospitalização prolongada.

#### Amamentação

A fluvoxamina é excretada em pequenas quantidades no leite materno, pelo que o medicamento não deve ser usado por mulheres que amamentam.

#### Fertilidade

Estudos de toxicidade reprodutiva em animais mostraram que Dumyrox prejudica a fertilidade masculina e feminina. A margem de segurança relativa a este efeito não foi identificada. A relevância destes achados para o Homem é desconhecida (ver secção 5.3).

Os dados em animais demonstraram que a fluvoxamina pode afetar a qualidade do esperma (ver secção 5.3). Os casos notificados no homem com alguns ISRSs demonstraram que o efeito na qualidade do esperma é reversível. Até ao momento, não foi observado impacto sobre a fertilidade no homem.

Dumyrox não deve ser utilizado em doentes que estão a tentar conceber, exceto se a condição clínica do doente necessite de tratamento com fluvoxamina.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de fluvoxamina, em doses até 150 mg sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Em voluntários saudáveis não foram evidenciados efeitos sobre a capacidade psicomotora relacionados com a condução de veículos e a utilização de máquinas. Contudo, foi notificada sonolência durante o tratamento com fluvoxamina. Assim sendo, recomenda-se precaução até que tenha sido determinada a resposta individual ao fármaco.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Os acontecimentos adversos, observados em estudos clínicos com as frequências a seguir mencionadas, estão muitas vezes associados à doença e não necessariamente relacionados com o tratamento.

São usadas as seguintes frequências de ocorrência: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe sistema órgão MedDRA	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Doenças endócrinas					Hiperprolactinemia, Secreção inapropriada da hormona antidiurética
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia				Hiponatremia, aumento de peso, diminuição de peso.
Perturbações do foro psiquiátrico		Alucinação, estado confusional, agressividade	Mania		Ideação suicida (ver secção 4.4)
Doenças do sistema nervoso	Agitação, nervosismo, ansiedade, insónia, sonolência, tremor, cefaleia, tonturas	Perturbação extrapiramidal, ataxia	Convulsão		Síndrome serotoninérgica, reações semelhantes à síndrome neuroléptica maligna, parestesia, disguesia e síndrome da secreção inapropriada da hormona antidiurética (ver também secção 4.4). Agitação psicomotora / acatisia (ver secção 4.4).
Afeções oculares					Glaucoma, Midríase
Perturbações renais e urinárias					Perturbações da micção (incluindo retenção urinária, incontinência urinária, polaquiúria, nictúria e enurese).

Classe sistema órgão MedDRA	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Cardiopatias	Palpitações, taquicardia				
Vasculopatias		Hipotensão (ortostática)			Hemorragia (p. ex. hemorragia gastrointestinal, hemorragia ginecológica, equimose, púrpura)
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal, obstipação, diarreia, boca seca, dispepsia, náusea, vômitos				
Afeções hepatobiliares			Função hepática anormal		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Hiperidrose, sudação	Reações de hipersensibilidade cutânea (incluindo edema angioneurótico, erupção cutânea e prurido)	Reação de fotossensibilidade		Síndrome de Stevens- Johnson***/ Necrólise epidérmica tóxica***, Eritema multiforme****
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia, mialgia			**Fraturas ósseas
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Ejaculação anormal (retardada)	Galactorreia		Anorgasmia, perturbações menstruais (tais como amenorreia, hipomenorreia, metrorragia, menorragia), hemorragia pós- parto****.

Classe sistema órgão MedDRA	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia, mal-estar geral				Síndrome de privação de fármacos, incluindo síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6.)

\* Náuseas, por vezes acompanhadas de vômitos é o sintoma mais frequentemente observado durante o tratamento com fluvoxamina. Este efeito secundário normalmente diminui durante as duas primeiras semanas de tratamento.

\*\* Efeitos de classe: Estudos epidemiológicos, realizados principalmente com doentes com 50 anos de idade ou mais velhos, mostram um risco aumentado de fraturas ósseas em doentes a receber Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRSs) e Antidepressivos tricíclicos (TCAs). O mecanismo responsável por este efeito é desconhecido.

\*\*\*Frequência estimada de reações adversas notificadas durante a experiência pós-comercialização; não observado em ensaios clínicos controlados por placebo

\*\*\*\* Este acontecimento foi comunicado para a classe terapêutica dos ISRS (ver secções 4.4 e 4.6).

Foram notificados casos de ideação suicida e comportamento suicida durante a terapêutica com fluvoxamina ou imediatamente após a sua suspensão (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Sintomas de privação verificados com a suspensão do tratamento com fluvoxamina  
A suspensão da fluvoxamina (em particular quando abrupta) geralmente leva a sintomas de privação. As reações adversas mais frequentemente notificadas foram tonturas, perturbações sensoriais (incluindo parestesia, perturbação visual e sensações de choque elétrico), perturbações do sono (incluindo insónia e sonhos intensos), agitação e ansiedade, irritabilidade, confusão, instabilidade emocional, náuseas e/ou vômitos, diarreia, sudção, palpitações, cefaleias e tremor. Geralmente estes eventos são ligeiros a moderados e autolimitados; contudo, nalguns doentes podem ser de intensidade grave e/ou prolongados. Pelo que é aconselhável que quando o tratamento com fluvoxamina deixe de ser necessário, a suspensão do tratamento se faça gradualmente reduzindo progressivamente a dose (ver secção 4.2 e secção 4.4).

#### População pediátrica

Num estudo controlado por placebo, durante 10 semanas, em crianças e adolescentes com POC, reações adversas notificadas com uma incidência superior ao placebo foram: insónia, astenia, agitação, hipercinésia, sonolência e dispepsia. Reações adversas graves neste estudo incluíram: agitação e hipomania.

Foram notificadas convulsões em crianças e adolescentes durante o uso fora do âmbito dos estudos clínicos.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

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

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

### 4.9 Sobredosagem

#### Sintomas

Os sintomas incluem queixas gastrointestinais (náuseas, vómitos e diarreia), sonolência e tonturas. Também têm sido notificados casos de acontecimentos cardíacos (taquicardia, bradicardia, hipotensão), alterações da função hepática, convulsões e coma.

A fluvoxamina tem uma larga margem de segurança em caso de sobredosagem. Desde a sua introdução no mercado, têm sido extremamente raros os casos de morte atribuídos a sobredosagem com fluvoxamina isolada. A dose mais elevada documentada de fluvoxamina e ingerida por um doente é de 12 gramas. Este doente recuperou completamente. Ocasionalmente, foram observadas complicações mais graves em casos de sobredosagem deliberada de fluvoxamina em combinação com outros fármacos.

#### Tratamento

Não existe antídoto específico para a fluvoxamina. Em caso de sobredosagem, o estômago deve ser esvaziado o mais rapidamente possível após a ingestão dos comprimidos e administrado tratamento sintomático. Também é recomendado o uso repetido de carvão ativado, se necessário, acompanhado por um laxante osmótico. A diurese forçada ou diálise não parecem ser benéficas para o doente.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.9.3. – Sistema Nervoso Central. Psicofármacos.

Antidepressores.

Código ATC: N06AB08

Admite-se que o mecanismo de ação da fluvoxamina esteja relacionado com a inibição seletiva da recaptação da serotonina nos neurónios cerebrais. A interferência com os processos noradrenérgicos é mínima. Estudos de ligação aos recetores demonstraram que a capacidade de ligação da fluvoxamina aos recetores alfa adrenérgicos, beta-adrenérgicos, histaminérgicos, muscaríno-colinérgicos, dopaminérgicos ou serotoninérgicos é desprezível.

Num ensaio controlado por placebo em 120 doentes com POC, de idades compreendidas entre 8 e 17 anos, observou-se uma melhoria estatisticamente significativa em toda a população estudada a favor da fluvoxamina ao fim de 10 semanas. Uma análise adicional do subgrupo demonstrou melhoria na escala de avaliação C-YBOCS nas crianças, enquanto não se observou nenhum efeito nos adolescentes. A dose média foi respetivamente 158 mg e 168 mg/dia.

#### Dose-resposta

Não foram realizados ensaios formais de investigação de dose-resposta da fluvoxamina. No entanto, a experiência clínica é que a titulação progressiva da dose pode ser benéfica para alguns doentes.

### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

#### Absorção

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

A farmacocinética de fluvoxamina não é influenciada pela ingestão concomitante de alimentos.

#### Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas in vitro é de 80%. O volume de distribuição no Homem é de 25 l/Kg.

#### Metabolismo

A fluvoxamina sofre extensa metabolização no fígado. Embora o CYP2D6 seja in vitro a principal isoenzima envolvido no metabolismo da fluvoxamina, as concentrações plasmáticas em metabolizadores fracos para o CYP2D6 não são muito mais elevadas das verificadas nos metabolizadores extensivos.

O tempo de semivida plasmática médio é de aproximadamente 13–15 horas após dose única, e levemente superior (17–22 h) durante a administração repetida, quando os níveis plasmáticos no estado estacionário são atingidos normalmente entre 10–14 dias.

A fluvoxamina sofre extensa metabolização hepática, maioritariamente via desmetilação oxidativa em, pelo menos, nove metabolitos, os quais são excretados pelos rins. Os dois metabolitos mais importantes mostraram atividade farmacológica insignificante. Não se prevê que os outros metabolitos sejam farmacologicamente ativos. A fluvoxamina é um inibidor potente do CYP1A2 e do CYP2C19. Foi encontrada uma inibição moderada para o CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4.

A fluvoxamina apresenta uma farmacocinética linear com dose única. As concentrações em estado estacionário são superiores de que as calculadas de dados de dose única, e este aumento desproporcional é mais pronunciado com doses diárias mais elevadas.

#### Grupos Especiais de Doentes

A farmacocinética da fluvoxamina é semelhante em adultos saudáveis, doentes idosos, e doentes com insuficiência renal. O metabolismo da fluvoxamina está comprometido em doentes com doença hepática.

As concentrações plasmáticas em estado estacionário da fluvoxamina foram duas vezes mais elevadas nas crianças (idade 6–11 anos) do que em adolescentes (de 12–17 anos). As concentrações plasmáticas nos adolescentes são semelhantes às dos adultos.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

#### Carcinogénese e mutagénese

Não há evidência de carcinogenicidade ou mutagenicidade com a fluvoxamina.

#### Fertilidade e toxicidade reprodutiva

Estudos em animais sobre a fertilidade masculina e feminina com níveis superiores aos da exposição no Homem, demonstraram redução da performance de acasalamento, diminuição da contagem de espermatozoides e índice de fertilidade e aumento do peso dos ovários. Os efeitos foram observados em exposições duas vezes superiores à exposição da dose terapêutica máxima. Como não há margem de segurança em estudos reprodutivos entre a exposição no NOAEL (Nível de efeito adverso não observado) e a exposição à dose terapêutica máxima, o risco para os doentes não pode ser desprezado.

Os estudos de toxicidade reprodutiva em ratos demonstraram que a fluvoxamina é embriotóxica [aumento da morte embriofetal (reabsorções), aumento das anormalidades fetais a nível ocular (retina dobrada), pesos fetais reduzidos e ossificação retardada]. Os efeitos a nível do peso fetal e da ossificação são provavelmente secundários à toxicidade materna (peso corporal materno reduzido e ganho de peso corporal).

Adicionalmente foi observado em estudos pré- e pós-natal um aumento da incidência da mortalidade fetal perinatal.

A margem de segurança da toxicidade reprodutiva é desconhecida.

#### Dependência física e psicológica

O potencial para abuso, tolerância e dependência física foi estudado num modelo de primata não humano. Não se observou qualquer evidência de fenómeno de dependência.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Núcleo dos comprimidos:

Manitol



Amido de milho  
Amido pré-gelificado  
Fumarato sódico de estearilo  
Sílica coloidal anidra

Revestimento:  
Hipromelose  
Macrogol 6000  
Talco  
Dióxido de titânio (E171).

## 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

## 6.3 Prazo de validade

3 anos.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/PVdC/Alumínio.  
Embalagens contendo 15, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120 e 250 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem recomendações especiais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BGP Products, Unipessoal Lda.  
Av. D. João II, Edifício Atlantis, N.º 44C – 7.3 e 7.4  
1990-095 Lisboa

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

Embalagem de 30 comprimidos a 100 mg – registo nº 8610915 no Infarmed  
Embalagem de 60 comprimidos a 100 mg – registo nº 4506986 no Infarmed

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

Data da primeira autorização: 20 de março de 1985

Data da última renovação: 21 de junho de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

06/2021