Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 – Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº 5060

BUENOS AIRES, 16 JUL 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006013-14-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LUVOX / MALEATO DE FLUVOXAMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, MALEATO DE FLUVOXAMINA 50 mg – 100 mg, aprobada por Certificado Nº 57.022.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 106 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada LUVOX / MALEATO DE FLUVOXAMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, MALEATO DE FLUVOXAMINA 50 mg – 100 mg, aprobada por Certificado Nº 57.022 y Disposición Nº 1306/13, propiedad de la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 45 a 68.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 1306/13 los prospectos autorizados por las fojas 45 a 52, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 57.022 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-006013-14-3

DISPOSICIÓN Nº 5060

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

js

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº..5060..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 57.022 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LUVOX / MALEATO DE FLUVOXAMINA,

Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, MALEATO DE FLUVOXAMINA 50 mg – 100 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 1306/13.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010181-12-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1306/13.-	Prospectos de fs. 45 a 68, corresponde desglosar de fs. 45 a 52.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., Titular del Certificado

de Autorización Nº 57.022 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 16 JUL 2014,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-006013-14-3

DISPOSICIÓN Nº **5060**

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

js

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

5060

A.N.M.A.T. FOLIO 45 MESA DE ENTRADA

PROYECTO DE PROSPECTO

LUVOX®

MALEATO DE FLUVOXAMINA 50 y 100 mg

Comprimidos Recubiertos - Venta Bajo Receta Archivada – Lista IV **Industria Francesa**

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 100 mg de maleato de fluvoxamina. Excipientes: Manitol, 303,000 mg; Almidón de maíz, 80,00 mg; Almidón pregelatinizado, 12,00 mg; Estearilfumarato sódico, 3,50 mg; Sílice coloidal anhidra, 1,50 mg; Talco, 0,40 mg; Dióxido de titanio, 2,10 mg; Hypromelosa, 5,60 mg; Macrogol 6000, 2,00 mg.

Cada comprimido recubierto contiene 50 mg de maleato de fluvoxamina. Excipientes: Manitol, 151,50 mg; Almidón de maíz, 40,00 mg; Almidón pregelatinizado, 6,00 mg; Estearilfumarato sódico, 1,75 mg; Sílice coloidal anhidra, 0,75 mg; Talco, 0,30 mg; Dióxido de titanio, 1,50 mg; Hypromelosa, 4,10 mg; Macrogol 6000, 1,50 mg.

INDICACIÓN

- Trastorno depresivo mayor (DSM IV)
- Trastorno obsesivo compulsivo (TOC) (DSM IV)

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Depresión

Adultos: La dosis de inicio recomendada es de 50 ó 100 mg al día, tomándola como dosis única en la noche. Es recomendable aumentar la dosis gradualmente hasta alcanzar la dosis efectiva. La dosis efectiva habitual es de 100 mg al día y deberá ser ajustada en base a la respuesta individual de cada paciente. Se han administrado dosis de hasta 300 mg al día. Dosis superiores a 150 mg deben ser administradas en dosis divididas. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), los antidepresivos deben ser administrados por al menos 6 meses luego de la recuperación del primer episodio. Fluvoxamina a una dosis fija diaria de 100 mg es la dosis recomendada para la prevención de la recurrencia de la depresión.

Niños/Adolescentes: Luvox 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 Luvox en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) en pediatría (ver Advertencias y Precauciones).

Trastorno obsesivo compulsivo

Adultos (mayores a 18 años): La dosis recomendada se sitúa entre 100 mg y 300 mg al día. Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 50 mg al día por 3 - 4 días. La dosis debe ser incrementada gradualmente hasta alcanzar la dosis efectiva de hasta un máximo de 300 mg al dia. 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 no se observan mejoras dentro de las 10 semanas, el tratamiento con fluvoxamina deberá reconsiderarse. 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.

Niños/Adolescentes (8-17 años): 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, ***preferentemente a la hora de dormir,*** con incrementos de 25 mg cada 4-7 días, según se tolere, hasta alcanzar la dosis eficaz. ***La dosis efectiva usualmente se encuentra entre 50 mg y 200 mg por día.*** La dosis máxima en niños de 8 años en adelante/ adoles-

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

5060

centes no debe sobrepasar los 200 mg/día. (Ver propiedades farmacodinámicas y propiedades farmacocinéticas). 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.

Síntomas 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 Advertencias y Precauciones, y Reacciones Adversas). 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 monitoreados.

Forma de administración: Los comprimidos deben tragarse con agua y sin masticar.

CONTRAINDICACIONES

Luvox está contraindicado en combinación con tizanidina y los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs) (ver Interacciones Medicamentosas).

El tratamiento con fluvoxamina puede iniciarse: dos semanas después de finalizar un tratamiento con un IMAO irreversible, ó al día siguiente de finalizar un tratamiento con un IMAO reversible (p.ej.moclobemida, linezolida). Debe esperarse al menos una semana entre la interrupción de la medicación con fluvoxamina y la administración de cualquier IMAO.

Hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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 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 Luvox 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, deben ser monitoreados de cerca cuando se traten pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

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

Adultos Jóvenes (entre 18 y 24 años): 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 medicamentoso debería acompañarse de un cuidadoso control de estos pacientes y, en especial, de los pacientes con un alto riesgo, 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: Luvox 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 cons-

Dra. María Alejandra Blanco
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

5060

tatadas 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, se carece de datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en 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 monitoreados. El tratamiento con fluvoxamina se ha asociado raramente con una elevación de las enzimas hepáticaos, generalmente acompañada de síntomas clínicos. En estos casos, se recomienda el cese de la medicación.

Síntomas de abstinencia al cesar el tratamiento de fluvoxamina: Es posible que se produzcan reacciones de supresión al suspender el tratamiento con fluvoxamina aunque los datos preclínicos y clínicos disponibles no revelan que el tratamiento cause dependencia. Los síntomas más comúnmente informados asociados con la finalización de la administración del producto incluyen: mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia, alteraciones visuales y sensaciones de choque eléctrico), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación, irritabilidad, confusión, inestabilidad emocional, cefalea, náuseas y/o vómitos, diarrea, sudoración, palpitaciones, temblor y ansiedad (Ver Reacciones Adversas). En general estos eventos son leves a moderados y de resolución espontánea; sin embargo en algunos pacientes pueden ser severos y/o prolongados. Por lo regular ocurren dentro de los primeros días de la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, es aconsejable disminuir la fluvoxamina en forma gradual al suspender el tratamiento de acuerdo con las necesidades del paciente (Ver Posología y Forma de Administración).

Manía/Hipomanía: 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 agitación psicomotora, que clínicamente puede ser muy similar a la 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. 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.

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.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

5060

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 48 MESA

El control de la glucemia puede verse alterado, especialmente al inicio del tratamiento. Es posible que se requiera ajustar la dosificación de drogas antidiabéticas.

El síntoma que se observa con mayor frecuencia relacionado con el tratamiento de fluvoxamina son las náuseas, algunas veces asociadas a vómitos. Este efecto adverso disminuye por lo general en las dos primeras semanas de tratamiento.

Trastornos oculares: Se han registrado casos de midriasis asociados con ISRS tales como la fluvoxamina. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se prescriba fluvoxamina a pacientes con presión intraocular elevada o con riesgo de presentar glaucoma agudo de ángulo estrecho.

Trastornos hematológicos: Se han descrito los siguientes casos de trastornos hemorrágicos: hemorragia gastrointestinal, hemorragia ginecológica, y otras hemorragias cutáneas tales como equimosis, púrpura ó de las mucosas con ISRS. Se recomienda precaución en los pacientes que reciban ISRS, en especial en pacientes de edad avanzada, concomitantemente con fármacos que afecten a la función plaquetaria (p.e. antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los ATCs, ácido acetilsalicílico, AINEs) o drogas que incrementen el riesgo de sangrado al igual que en aquellos pacientes que tengan antecedentes de trastornos hemorrágicos y en aquellos con condiciones predisponentes (p.e. trombocitopenia o trastornos de la coagulación).

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 postinfarto agudo de miocardio. Fluvoxamina puede causar un insignificante descenso de los latidos cardíacos (2-6 latidos por minuto).

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

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en niños y adolescentes con depresión mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:

a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;

b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;

c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Han sido reportados en pacientes adultos y menores de 18 años tratados con antidepresivos IRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas:, ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de éstos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida, existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descriptos como de la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes.

Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.

Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

5060

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 49 MESA DE ENTRADAS

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Inhibidores de la Monaminooxidasa: Fluvoxamina no debe administrarse en combinación con IMAOs, incluyendo linezolida, debido al riesgo de síndrome serotoninérgico (ver Contraindicaciones). Fluvoxamina es un potente inhibidor de CYP1A2 y, en menor proporción, de CYP2C y CYP3A4.

Antidepresivos Tricíclicos: 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.

Drogas con estrecho índice terapéutico: Los pacientes que reciban conjuntamente fluvoxamina y fármacos con estrecho margen terapéutico (tales como tacrina, teofilina, metadona, mexiletina, fenitoína, carmazepina y ciclosporina) deben ser cuidadosamente monitoreados, cuando estas drogas se metabolizan exclusivamente o mediante una combinación de las CYP inhibidas por la fluvoxamina. Si fuera necesario, se recomienda ajustar la dosis de estos fármacos.

Casos de incremento de efectos secundarios: Se han descrito casos aislados de toxicidad cardíaca al administrar tioridana junto con fluvoxamina.

Es probable que los niveles plasmáticos de cafeína aumenten con la administración concomitante de fluvoxamina. Por lo tanto, 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, sildenafil (ver Advertencias y Precauciones).

Efecto de la fluvoxamina sobre el metabolismo oxidativo de otras drogas: La fluvoxamina puede inhibir el metabolismo de fármacos metabolizados por determinadas isoenzimas del citocromo P450 (CYP). Los estudios in vitro e in vivo han demostrado una fuerte inhibición de CYP1A2 y CYP2C19 y, en menor grado, de CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4. Los medicamentos que son en gran parte metabolizados a través de estas isoenzimas se eliminan en forma más lenta y pueden tener concentraciones plasmáticas más elevadas cuando se coadministran con la fluvoxamina. El tratamiento concomitante de fluvoxamina y estos medicamentos debe iniciarse con ó ajustarse a la dosis más baja del rango posológico. Deben controlarse las concentraciones plasmáticas, los efectos o efectos adversos de los fármacos administrados concomitantemente y reducirse su dosis si fuera necesario. Esto es especialmente importante para fármacos con un índice terapéutico estrecho.

Casos de incremento de concentraciones plasmáticas: Dado que las concentraciones plasmáticas de ropinirol pueden rse 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 el retiro de fluvoxamina. Dado que las concentraciones en plasma de propanolol aumentan en combinación con Fluvoxamina, puede ser necesario reducir la dosis de propanolol.

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

Benzodiazepinas: 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.

Glucuronidación: La fluvoxamina no altera las concentraciones plasmáticas de digoxina

Excreción renal: La fluvoxamina no altera las concentraciones plasmáticas de atenolol.

Interacciones farmacodinámicas: Los efectos serotoninérgicos de la fluvoxamina pueden potenciarse cuando se usa en combinación con otros agentes serotoninérgicos (incluidos triptanos, tramadol, ISRS y preparaciones de hypericum) (ver Advertencias y Precauciones).

Se ha utilizado fluvoxamina en combinación con litio para el tratamiento de pacientes graves y resistentes a la medicación. Sin embargo, el litio (y posiblemente el triptófano) potencia los efectos serotoninérgicos de fluvoxamina. La combinación debe usarse con precaución en pacientes con depresión grave y resistente a la medicación. Puede aumentar el

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

5060

FOLIO Nº 50

riesgo de hemorragia en pacientes tratados con anticoagulantes orales y fluvoxamina, por lo que deberán ser estrechamente monitoreados.Al igual que ocurre con otros fármacos psicotrópicos, los pacientes deben evitar el consumo de bebidas alcohólicas mientras tomen fluvoxamina.

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 (HPPN). El riesgo observado fue de aproximadamente 5 casos por 1000 embarazos. En la población general se producen 1 ó 2 casos de HPPN por 1000 embarazos. **Luvox no debe ser usado durante el embarazo a menos que la condición clínica de la mujer requiera tratamiento con fluvoxamina.** Se han descrito casos aislados de síntomas de abstinencia en el recién nacido, tras el uso de fluvoxamina al final del embarazo. Algunos recién nacidos experimentan dificultades para comer y/o respirar, ataques, inestabilidad en la temperatura, hipoglucemia, temblor, tono de músculo anormal, nerviosismo, cianosis, irritabilidad, letargo, somnolencia, vómitos, dificultad para dormir y lloros constantes después de la exposición a ISRS en el tercer de trimestre y pueden requerir una hospitalización prolongada.

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

Fertilidad: Los estudios de toxicidad para la función reproductora en animales han demostrado que la fluvoxamina altera la fertilidad masculina y femenina. Se desconoce la importancia de estos hallazgos en los seres humanos. La fluvoxamina no debe administrarse a pacientes que intentan concebir a menos que el estado clínico de la paciente requiera tratamiento con fluvoxamina.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIA

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. Luvox puede producir sedación, mareos. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que si experimentan sedación ó mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir ó utilizar máquinas.

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 (≥1/10), Frecuentes (≥1/100, <1/10), Poco Frecuentes (≥1/1000, <1/100), Raras (≥1/10000, <1/1000), Muy raras (<1/10000), Desconocido (No puede ser estimada por la infomación disponible).

Clasificación de órganos-Sistema MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia Desconocida
Trastornos endócrinos					Hiperprolactinemia, secreción inadecuada de hormona antidiurética.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia				Hiponatremia, descenso de peso, aumento de peso
Trastornos psiquiátricos		Alucinaciones, confusión	Manía		Ideación suicida; Comportamiento suicida
Trastornos del sistema Nervioso	Agitación, nerviosismo, ansiedad, insomnio, somnolencia, temblores, dolor de cabeza, vértigo	Reacciones extrapiramidales, ataxia	Convulsiones		Sindrome serotoninérgico, eventos simil sindrome neuroléptico maligno, acatisia/inquietud psicomotora, parestesia, disgeusia
Trastornos Visuales					Glaucoma, Midriasis
Trastornos cardiacos	Palpitaciones, taquicardia				
Trastornos Vasculares		Hipotensión (ortostática)			*Hemorragia (por ejemplo, hemorragia gastrointestinal, hemorragia ginecológica, equimosis, púrpura)*

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12° Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

5060

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 31 MESA DE ENTRADAS

Trastornos Gastrointestinales	Dolor abdominal, constipación, diarrea, boca seca, dispepsia, náuseas, vómitos				
Trastornos hepatobiliares			Función hepática anormal		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhisdrosis,	Reacciones de hipersensibilidad cutánea (incluído edema angioneurótico, rash, prurito)	Reacción de fotosensibilidad		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Artralgia, mialgia			*Fracturas de hueso
Trastornos renales y urinarios					Trastornos miccionales (incluyendo retención urinaria, incontinencia urinaria, poliaquiuria, nicturia y enuresis)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Eyaculación anormal (retardada)	Galactorrea		Anorgasmia, trastornos menstruales (tales como amenorrea, hipomenorrea, metrorragia, menorragia)
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Astenia, malestar				Síndrome de abstinencia incluyendo síndrome de abstinencia neonatal.

** Los estudios epidemiológicos, llevados a cabo principalmente en pacientes de 50 años o mayores, demuestran un mayor riesgo de fracturas óseas en pacientes que reciben ISRS y TCA. Se desconoce el mecanismo que conduce a este riesgo.*

Síntomas de abstinencia al cesar la terapia de fluvoxamina: La suspensión de la fluvoxamina (especialmente cuando es abrupta) comúnmente conduce a síntomas de supresión. Por lo tanto, es aconsejable una suspensión gradual disminuyendo paulatinamente la dosis cuando el tratamiento con fluvoxamina ya no sea más necesario (Ver Posología y Forma de Administración y Advertencias y Precauciones)

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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.

Fluvoxamina tiene alta afinidad por los receptores sigma-1, en los que actua como agonista, a dosis terapéuticas.

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

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12° Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

5060

de los metabolitos tenga actividad farmacológica. La fluvoxamina es un inhibidor potente de CYP1A2 y CYP2C19. Es un inhibidor moderado del 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 el aumento desproporcionado es más pronunciado con altas dosis diarias.

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.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD: No existe evidencia de carcinogenicidad o mutagenicidad con fluvoxamina.

SOBREDOSIS

Síntomas: Los síntomas incluyen trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea), somnolencia y mareos. Se an 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 de ser necesario de un laxante osmótico. Es poco probable que la diuresis forzada o la diálisis puedan resultar beneficiosas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez - Tel: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas - Tel: (011) 4654-6648/4658-7777

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

PRESENTACIONES

Luvox 50 mg: envases conteniendo 15, 20, 30, 50, y 100 comprimidos recubiertos, la última presentación de uso hospitalario. Luvox 100 mg: envases conteniendo 15, 20, 30, 100 y 120 comprimidos recubiertos, las últimas dos presentaciones de uso hospitalario.

"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA. NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA"

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.022

Elaborado en: Abbott Healthcare SAS, Route de Belleville, Lieu dit Maillard, 01400 Chatillon-sur-Chalaronne, Francia. Importado y distribuido por Abbott Laboratories Argentina S.A., Ing. Butty 240, Piso 12 (C1001AFB), Ciudad Autónoma de Buenos Aires; Planta industrial: Av. Valentín Vergara 7989 (B1891EUE), Ing. Allan, Partido de Florencio Varela. Director Técnico: Mónica E. Yoshida – Farmacéutica.

Fecha de última revisión: Abril 2014

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.