

SEMTRI

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos

maleato de fluvoxamina

50 mg e 100mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÕES

SEMTRI (maleato de fluvoxamina) 50 mg – embalagem contendo 7 ou 30 comprimidos revestidos.

SEMTRI (maleato de fluvoxamina) 100 mg – embalagem contendo 30 ou 60 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO* ACIMA DE 8 ANOS

* apenas para o tratamento de transtorno obsessivo-compulsivo

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

maleato de fluvoxamina..... 50 mg

Excipientes: manitol, amido, dióxido de silício, estearilfumarato de sódio, Opadry White (hipromelose, hiprolose e dióxido de titânio).

Cada comprimido revestido contém:

maleato de fluvoxamina..... 100 mg

Excipientes: manitol, amido, dióxido de silício, estearilfumarato de sódio, Opadry White (hipromelose, hiprolose e dióxido de titânio).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

SEMTRI (maleato de fluvoxamina) é indicado para o tratamento da depressão maior, dos sintomas do transtorno depressivo e dos sintomas do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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

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

A eficácia terapêutica de maleato de fluvoxamina no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo em crianças e adolescentes foi demonstrada em estudo clínico aberto²⁸ e estudos clínicos controlados com placebo^{29,30}.

Referências bibliográficas

1. PORRO, V.; FIOREZZONI, S.; MENGA, C. et al. Single-blind comparison of the efficacy of fluvoxamine versus placebo in patients with depressive syndrome. *Current Therapeutic Research*, 1988. v. 43, p. 621-629.
2. CONTI, L.; DELL'OSSO, L.; RE, F. et al Fluvoxamine maleate: double-blind clinical trial versus placebo in hospitalized depressed-patients. *Current Therapeutic Research*. 1988. v. 43, p. 468-480.

3. GUELFY, J.D.; FREYFUS, I. F.; PICHOT et al. Fluvoxamine and imipramine: results of a long-term controlled trial. *International Clinical Psychopharmacology*. 1987. v. 2, p. 103-109.
4. FEIGHNER, J.; BOYER, W.; MEREDITH, C. H.; et al. A placebo-controlled in patient comparison of fluvoxamine maleate and imipramine in major depression. *International Clinical Psychopharmacology*. 1989. v. 4, p. 239-244.
5. OTTEVANGER, E.A. Fluvoxamine and clomipramine in severely depressed hospitalized patients: a randomized, double-blind study. *L'Encephale*. 1995.v. 21, p. 317-321.
6. GUELFY, J.D.; SUTET, P. Long-term study of fluvoxamine versus clomipramine. *Clinical Neuropharmacology*. 1992. v. 15 (Suppl 1), p. 331B.
7. HARRIS, B.; SZULECKA, T.K.; ANSTEE, J. A. Fluvoxamine versus amitriptyline in depressed hospital out-patients: a multicentre double-blind comparative trial. *British Journal of Clinical Research*. 1991. v. 2, p. 89- 99.
8. REMICK, R. A.; REESAL, R.; OAKANDER, M. et al. Comparison of fluvoxamine and amitriptyline in depressed outpatients. *Current Therapeutic Research*. 1994. v. 55, p. 243-250.
9. ANSSEAU, M.; GABRIELS. A.; LOYENS, J. et al. Controlled comparison of paroxetine and fluvoxamine in major depression. *Human Psychopharmacology*. 1994. v. 9, p. 329-336.
10. KIEV, A.; FEIGER, A. A double-blind comparison of fluvoxamine and paroxetine in the treatment of depressed outpatients. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1997. v. 58, p. 146-152.
11. RAPAPORT, M.; COCCARO, E.; SHELINE, Y. et al. A comparison of fluvoxamine and fluoxetine in the treatment of major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*.1996. v. 16, p. 373-378.
12. NEMEROFF, C. B.; NINAN, P. T.; BALLENGER, J. C. et al. Double-blind multicenter comparison of fluvoxamine versus sertraline in the treatment of depressed outpatients. *Depression*. 1995. v. 3, p. 163-169.
13. FRANCHINI, L.; GASPERINI, M.; PEREZ, J. et al . A double-blind study of long-term treatment with sertraline or fluvoxamine for prevention of highly recurrent unipolar depression. *Journal of Clinical Psychiatry*.1997. v. 58, p. 104-107.
14. HAFFMANS, P. M.; TIMMERMAN, L.; HOOGDUIN, C. A. et al. Efficacy and tolerability of citalopram in comparison with fluvoxamine in depressed outpatient: a double blind, multicentre study. *International Clinical Psychopharmacology*. 1996. v. 11, p. 157-164
15. ZANARDI, R.; FRANCHINI, L.; SERRETI, A. et al. Venlafaxine versus fluvoxamine in the treatment of delusional depression: a pilot double blind controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2000. v. 61, p. 26-30.
16. NUTT, D. Management of patients with depression associated with anxiety symptoms. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1997. v. 58 (Suppl 8), p. 11-16.
17. HOUCK, C. An open label pilot study of fluvoxamine for mixed anxiety depression. *Psychopharmacology Bulletin*. 1998. v. 34, p. 225-227.
18. LAWS, D.; ASHORD, J. J.; ANSTEE, J. A. A multicentre double blind comparative trial of fluvoxamine versus lorazepam in mixed anxiety and depression treated in general practice. *Acta Psychiatrica Scandinavia*. 1990. v. 81, p. 185-189.
19. TERRA, J. L.; MONTGOMERY, S. A. Fluvoxamine prevents recurrence of depression: Results of a long-term, double-blind, placebo-controlled study. *International Clinical Psychopharmacology*. 1998. v. 13, p. 55-62.
20. GATTI, F.; BELLINI, L.; GASPERINI, M. et al. Fluvoxamine alone in the treatment of delusional depression. *American Journal of Psychiatry*. 1996. v. 153, p. 414-416.
21. ZANARDI, R.; FRANCHINI, L.; GASPEINI, M. et al. Long term treatment of psychotic delusional depression with fluvoxamine an open pilot study. *International Clinical Psychopharmacology*. 1997. v. 12, p. 195-197.
22. GREIST, J. H.; JENIKE, M. A.; ROBINSON, D.; et al. A. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: results of a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *European Journal of Clinical Research*. 1995.v. 7, p.195-204.
23. GOODMAN, W. K.; KOZAK, M. J.; LIEBOWITZ, M.; et al. Treatment of obsessive compulsive disorder with fluvoxamine: a multicentre double blind placebo controlled trial. *International Clinical Psychopharmacology*. 1996. v. 11, p. 21-29.

24. KORAN, L. M.; MCELROY, S. L.; DAVIDSON, J. R. T. et al. Fluvoxamine versus clomipramine for obsessive-compulsive disorder: a double-blind comparison. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1996. v. 16, p. 121-129.
25. MILANFRANCHI, A.; RAVAGLI, S.; LENSÌ, P. et al. A double-blind study of fluvoxamine and clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *International Clinical Psychopharmacology*. 1997. v. 12, p. 131-136.
26. MUNDO, E.; ROUILLON, F.; FIGUERA, M. L. et al. Fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: similar efficacy but superior tolerability in comparison with clomipramine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, submitted.
27. MUNDO, E.; BIANCHI, L.; BELLODI, L. Efficacy of fluvoxamine, paroxetine, and citalopram in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a single-blind study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1997 v. 17(4), p. 267-271.
28. APTER, A.; RATZONI, G.; KING, R.A.; et al. Fluvoxamine open-label treatment of adolescent in patients with obsessive-compulsive disorder or depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1994; v 33, p 342-348.
29. RIDDLE, M. Obsessive compulsive disorder in children and adolescents. *British Journal of Psychiatry*, 1988; 35 (Suppl), p 91-96.
30. RIDDLE, M.A.; REEVE, E. A.; YARYURA, J. A.; et al. Fluvoxamine for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2001; 40(2), p 222-229.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Estudos de ligação em receptores demonstraram que fluvoxamina é um potente inibidor da recaptação da serotonina in vitro, assim como in vivo, e tem uma afinidade mínima por subtipos de receptores de serotonina.

Assim, sua capacidade de ligação aos receptores alfa-adrenérgicos, beta-adrenérgicos, histaminérgicos, muscarínicos, colinérgicos ou dopaminérgicos é pouco significativa.

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

Farmacocinética

Absorção

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

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

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

Distribuição

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

Metabolismo

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

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

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

Fluvoxamina sofre extensa metabolização hepática, principalmente por via de desmetilação oxidativa, produzindo pelo menos nove metabólitos, que são excretados pelos rins. Os dois principais metabólitos não

têm atividade farmacológica significativa. É improvável que outros metabólitos sejam farmacologicamente ativos.

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

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

Grupos de pacientes especiais

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

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

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

O tratamento com maleato de fluvoxamina pode ser iniciado:

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

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

SEMTRI (maleato de fluvoxamina) não deve ser utilizado em combinação com ramelteona e pimozida.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pacientes com distúrbios no Sistema Nervoso: embora em estudos com fluvoxamina em animais não se tenha observado propriedades pró-convulsivantes, recomenda-se cautela quando o produto for administrado em pacientes com história de distúrbios convulsivos. O maleato de fluvoxamina deve ser evitado por pacientes com epilepsia não controlada e os pacientes com epilepsia controlada devem ser cuidadosamente monitorados. O tratamento com fluvoxamina deve ser descontinuado se ocorrerem convulsões ou se a frequência das convulsões aumentar.

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

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

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

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

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

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

Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) podem aumentar o risco de hemorragia pós-parto.

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

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

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

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

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

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

Disfunção sexual: inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs)/inibidores da recaptação da norepinefrina e da serotonina (IRNSs) podem causar sintomas de disfunção sexual. Houve relatos de disfunção sexual duradoura, em que os sintomas continuaram apesar da descontinuação de ISRSs/IRNSs.

Gravidez e lactação:

Categoria de risco C.

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

Dados epidemiológicos sugerem que o uso de Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRSs) durante a gestação, particularmente no final da gestação, pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente (HPP) em recém-nascidos. O risco observado foi de aproximadamente 5 casos em 1000 gestações. Na população em geral ocorrem de 1 a 2 casos de HPP em recém-nascidos a cada 1000 gestações. Fluvoxamina não deve ser usada durante a gravidez a não ser que a condição clínica da mulher necessite do tratamento com fluvoxamina.

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

Dados observacionais indicam um risco aumentado (menos que 2 vezes) de hemorragia pós-parto seguida de exposição por ISRSs no mês anterior ao parto.

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

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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

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

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

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

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

Efeitos na habilidade de dirigir e usar máquinas: doses até 150 mg de fluvoxamina não influenciam ou influenciam de forma não significativa a habilidade de dirigir e operar máquinas. A fluvoxamina, em voluntários saudáveis, não afeta a habilidade psicomotora associada à condução de veículos e operação de maquinário. No entanto, foi relatada sonolência durante o tratamento com fluvoxamina. Desse modo, é recomendada cautela até ser determinada uma resposta individual ao medicamento.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

Os comprimidos de **SEMTRI (maleato de fluvoxamina)** não devem ser mastigados.

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores da monoamino-oxidase: fluvoxamina não deve ser utilizada em combinação com iMAOs, incluindo linezolid, devido ao risco da síndrome serotoninérgica.

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

Drogas amplamente metabolizadas por estas isoenzimas podem resultar em elevadas/baixas (por exemplo, casos de produtos como clopidogrel) concentrações plasmáticas da substância ativa/metabólitos quando coadministradas com maleato de fluvoxamina. A terapia concomitante de maleato de fluvoxamina e essas drogas deve ser iniciada ou ajustada para a menor versus maior dose de seus intervalos. A concentração plasmática, efeitos ou efeitos adversos da coadministração dessas drogas devem ser monitorados e suas dosagens devem ser reduzidas ou aumentadas se necessário. Isto é particularmente relevante para drogas com um índice terapêutico estreito.

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

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

Devido ao estreito índice terapêutico de pimozida e sua conhecida capacidade de prolongar o intervalo QT, o uso concomitante de pimozida e maleato de fluvoxamina é contraindicado.

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

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

Casos de aumento da concentração plasmática: os níveis plasmáticos de ropinirol podem aumentar quando combinado com maleato de fluvoxamina, podendo aumentar o risco de superdose. Assim sendo,

recomenda-se vigilância e redução na posologia de ropinirol durante tratamento com fluvoxamina e após sua interrupção.

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

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

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

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

Terfenadina, astemizol, cisaprida e sildenafil: vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

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

Glicuronidação: fluvoxamina não influencia nos níveis plasmáticos de digoxina.

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

Interações farmacodinâmicas: os efeitos serotoninérgicos de fluvoxamina podem ser aumentados quando utilizada em combinação com outros agentes serotoninérgicos (incluindo triptanos, tramadol, buprenorfina, buprenorfina/naloxona, ISRSs e preparações com *Hypericum perforatum*) e pode resultar em uma condição potencialmente fatal.

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

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

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha **SEMTRI (maleato de fluvoxamina)** em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e da umidade.

Após aberto e partido, válido por 12 horas.

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

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

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

Aspecto físico

SEMTRI (maleato de fluvoxamina) – 50 mg: comprimido revestido de cor branca, circular, biconvexo com vinco em um dos lados.

SEMTRI (maleato de fluvoxamina) – 100 mg: comprimido revestido de cor branca, circular, biconvexo com vinco em um dos lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

MODO DE USAR

Administrar por via oral.

Os comprimidos de **SEMTRI (maleato de fluvoxamina)** devem ser ingeridos com água.

Os comprimidos podem ser divididos em duas partes iguais.

POSOLOGIA

Depressão

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

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

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

Transtorno obsessivo-compulsivo

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

Doses até 150 mg podem ser administradas como dose única, de preferência ao anoitecer. Recomenda-se que doses totais diárias acima de 150 mg sejam administradas divididas em 2 a 3 doses.

Se for obtida uma boa resposta terapêutica, o tratamento pode continuar na dose ajustada para o paciente. Se não houver melhora dentro de 10 semanas, o tratamento com fluvoxamina deve ser reavaliado. Embora ainda não haja estudos sistemáticos determinando por quanto tempo deve-se continuar o tratamento com fluvoxamina, o transtorno obsessivo-compulsivo é uma condição crônica e é razoável considerar a continuidade do tratamento por mais de 10 semanas em pacientes responsivos. O ajuste da dose deve ser cuidadoso e individualizado para cada paciente, a fim de manter o paciente com a menor dose eficaz. A necessidade do tratamento deve ser reavaliada periodicamente. Alguns médicos sugerem psicoterapia comportamental concomitante para os pacientes responsivos à farmacoterapia.

Sintomas de abstinência observados na descontinuação de fluvoxamina

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

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

As frequências estão classificadas conforme o seguinte parâmetro:

Comum: entre 1% e 10%

Incomum: entre 0,1% e 1%

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

Não conhecida: não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

Distúrbios endócrinos

Não conhecida: hiperprolactinemia, secreção inapropriada do hormônio antidiurético.

Distúrbios nutricionais e do metabolismo

Comum: anorexia.

Não conhecida: hiponatremia, ganho ou perda de peso.

Distúrbios psiquiátricos

Incomum: alucinação, confusão, agressão.

Rara: mania.

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

Distúrbios do sistema nervoso

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

Incomum: distúrbios extrapiramidais, ataxia.

Rara: convulsão.

Não conhecida: síndrome serotoninérgica, sintomas da síndrome neuroléptica maligna, acatisia/inquietação psicomotora, parestesia, disgeusia.

Distúrbios visuais

Não conhecida: glaucoma, midríase.

Distúrbios cardiovasculares

Comum: palpitação/taquicardia.

Distúrbios vasculares

Incomum: hipotensão (ortostática).

Não conhecida: hemorragia (por exemplo, hemorragia gastrointestinal, ginecológica, equimose e púrpura).

Distúrbios gastrointestinais

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

Distúrbios hepáticos

Raro: função hepática anormal.

Distúrbios cutâneos e subcutâneos

Comum: hiperidrose.

Incomum: reações de hipersensibilidade cutânea (incluindo edema angioneurótico, erupção cutânea e prurido).

Raro: reações de fotossensibilidade.

Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conectivo ou alterações ósseas

Incomum: artralgia e mialgia.

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

Distúrbios renais e urinários

Não conhecida: alteração na micção (incluindo: retenção urinária, incontinência urinária, polaciúria, noctúria e enurese).

Distúrbios do sistema reprodutivo

Incomum: ejaculação anormal (retardada).

Rara: galactorreia.

Não conhecida: anorgasmia, alterações menstruais (amenorreia, hipomenorreia, metrorragia, menorragia), hemorragia pós-parto¹.

Distúrbios gerais e das condições de administração

Comum: astenia e mal-estar.

Não conhecida: síndrome de descontinuação do tratamento, incluindo síndrome neonatal de descontinuação do medicamento.

¹ Este evento foi relatado para a classe terapêutica dos ISRSs.

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

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

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

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

Tratamento

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

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0974.0370

Registrado por:

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Av. Paulo Ayres 280 - Taboão da Serra – SP

CEP: 06767-220

CNPJ: 49.475.833/0001-06

Produzido por:

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Rua Solange Aparecida Montan 49 – Jandira – SP

CEP: 06610-015

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



Histórico de alterações do texto de bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/04/2025	---	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	<p><u>VP</u></p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS</p> <p><u>VPS</u></p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS</p>	VP/VPS	50 MG COM REV CT BL AL AL X 7 50 MG COM REV CT BL AL AL X 30 100 MG COM REV CT BL AL AL X 30 100 MG COM REV CT BL AL AL X 60
27/09/2024	1331776/24-4	10457 – SIMILAR – Inclusão inicial de texto de bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	Versão inicial	VP/VPS	50 MG COM REV CT BL AL AL X 7 50 MG COM REV CT BL AL AL X 30

									100 MG COM REV CT BL AL AL X 30
									100 MG COM REV CT BL AL AL X 60