

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DUMIROX 50 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 50 mg di fluvoxamina maleato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Comprese rivestite con film rotonde, biconvesse, con linea di frattura, di colore da bianco a biancastro con impresso '291' da entrambi i lati della linea di frattura.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Episodio depressivo maggiore.
Disturbo ossessivo compulsivo (DOC).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Depressione

Adulti

La dose raccomandata è di 100 mg al giorno. I pazienti devono iniziare il trattamento con 50 o 100 mg in un'unica somministrazione serale. Il dosaggio deve essere monitorato e aggiustato, se necessario, entro 3-4 settimane dall'inizio del trattamento e successivamente in base al giudizio clinico. Sebbene il rischio di effetti indesiderati possa potenzialmente aumentare a dosaggi più elevati, se, dopo alcune settimane di somministrazione della dose raccomandata, la risposta risultasse insufficiente, alcuni pazienti potrebbero trarre beneficio da un incremento graduale della dose fino ad un massimo di 300 mg al giorno (vedere paragrafo 5.1). Dosaggi fino a 150 mg possono essere somministrati in dose singola, preferibilmente alla sera. E' consigliabile che una dose giornaliera totale superiore a 150 mg venga suddivisa in 2 o 3 somministrazioni. L'aggiustamento dei dosaggi deve essere effettuato con cautela su base individuale, al fine di somministrare ai pazienti la dose minima efficace.

I pazienti affetti da depressione devono essere trattati per un periodo di tempo di almeno 6 mesi per assicurare la libertà dai sintomi.

Bambini/adolescenti

Dumirox non deve essere utilizzato in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età per il trattamento dell'episodio depressivo maggiore.

L'efficacia e la sicurezza di Dumirox non sono state stabilite nel trattamento dell'episodio depressivo maggiore in età pediatrica (vedere paragrafo 4.4).

Disturbo ossessivo compulsivo

Adulti

La dose raccomandata è compresa tra 100 e 300 mg al giorno. I pazienti devono iniziare il trattamento con 50 mg al giorno. Sebbene il rischio di effetti indesiderati possa potenzialmente aumentare a dosaggi più elevati, se, dopo alcune settimane di somministrazione della dose raccomandata, la risposta risultasse insufficiente, alcuni pazienti potrebbero trarre beneficio da un incremento graduale della dose fino a 300 mg al giorno (vedere paragrafo 5.1). Dosaggi fino a 150 mg possono essere somministrati in dose singola, preferibilmente alla sera. È consigliabile che una dose giornaliera totale superiore a 150 mg venga suddivisa in 2 o 3 somministrazioni. Se si ottiene una buona risposta terapeutica, il trattamento può continuare ad un dosaggio aggiustato su base individuale.

Anche se non sussistono studi sistematici che possano stabilire la durata del trattamento con fluvoxamina, in considerazione del carattere cronico del disturbo ossessivo compulsivo, è ragionevole proseguire il trattamento oltre le 10 settimane nei pazienti che hanno risposto. Il dosaggio deve essere accuratamente modulato su base individuale per consentire al paziente di ricevere la dose minima efficace. La necessità del trattamento deve essere rivalutata periodicamente. Nei pazienti che rispondono alla farmacoterapia alcuni clinici considerano di aiuto una terapia comportamentale concomitante.

Non è stata dimostrata un'efficacia a lungo termine (oltre 24 settimane) nel disturbo ossessivo compulsivo.

Bambini/adolescenti

Nei bambini sopra gli 8 anni e negli adolescenti sono disponibili dati limitati ad un dosaggio fino a 100 mg due volte al giorno per 10 settimane. La dose iniziale è di 25 mg al giorno. Aumentare il dosaggio di 25 mg ogni 4-7 giorni in base alla tollerabilità finché si raggiunge una dose efficace. La dose massima nei bambini non deve superare i 200 mg/die. (Per ulteriori dettagli vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Si consiglia di suddividere una dose totale giornaliera superiore a 50 mg in due dosi separate. Se le due dosi separate non sono uguali, quella più elevata deve essere somministrata prima di coricarsi.

Sintomi da sospensione verificatisi dopo interruzione della fluvoxamina

Si deve evitare la sospensione brusca del trattamento. Quando occorre interrompere il trattamento con fluvoxamina, la dose deve essere ridotta gradualmente in almeno una o due settimane per ridurre il rischio che si verifichino sintomi da sospensione (vedere paragrafo 4.4 e 4.8).

Qualora subentrino sintomi non tollerabili a seguito di una diminuzione del dosaggio o dopo la sospensione del trattamento, si può prendere in considerazione la possibilità di riprendere la somministrazione della dose precedentemente prescritta. Successivamente, il medico può continuare a diminuire il dosaggio, ma in maniera più graduale.

Insufficienza epatica o renale

I pazienti affetti da insufficienza epatica o renale devono iniziare con una dose bassa ed essere attentamente monitorati.

Modo di somministrazione

Le compresse di fluvoxamina devono essere inghiottite con acqua e non masticate.

4.3 Controindicazioni

Dumirox compresse è controindicato in associazione con tizanidina e con inibitori della monoamino ossidasi (IMAO) (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

Il trattamento con fluvoxamina può essere iniziato:

- due settimane dopo la sospensione di un IMAO irreversibile o
- il giorno successivo alla sospensione di un IMAO reversibile (ad es. moclobemide, linezolid).

Tra la sospensione di fluvoxamina e l'inizio della terapia con qualsiasi IMAO deve intercorrere almeno una settimana.

Vedere paragrafo 4.4 per le precauzioni nei casi eccezionali in cui linezolid debba essere somministrato in associazione con fluvoxamina.

Le compresse di Dumirox non devono essere utilizzate in combinazione con pimozide (vedere paragrafo 4.5).

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento clinico

La depressione è associata ad un aumento del rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (suicidio/eventi correlati). Tale rischio persiste fino a che si verifichi una remissione significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere attentamente controllati fino ad avvenuto miglioramento. E' esperienza clinica in generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

Altre patologie psichiatriche per le quali Dumirox è prescritto possono anche essere associate ad un aumentato rischio di comportamento suicidario. Inoltre, queste patologie possono essere associate al disturbo depressivo maggiore. Quando si trattano pazienti con disturbi depressivi maggiori si devono, pertanto, osservare le stesse precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti con altre patologie psichiatriche.

Pazienti con anamnesi positiva per eventi correlati al suicidio, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento.

Giovani adulti (da 18 a 24 anni di età)

Una metanalisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo nei pazienti adulti nella terapia di disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al placebo.

La terapia farmacologica con antidepressivi deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose.

I pazienti (e chi si prende cura di loro) dovrebbero essere avvertiti della necessità di monitorare e di riportare immediatamente al proprio medico curante qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidari o di insoliti cambiamenti comportamentali.

Popolazione pediatrica

La fluvoxamina non deve essere utilizzata per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età ad eccezione dei pazienti affetti da disturbo ossessivo compulsivo. Comportamenti suicidari (tentativi di suicidio e pensieri suicidari) e ostilità (prevalentemente aggressività, comportamento di opposizione e collera) sono stati osservati con maggiore frequenza negli studi clinici effettuati su bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Qualora, in base ad esigenze mediche, dovesse essere presa tuttavia la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente per quanto concerne la comparsa di sintomi suicidari.

Inoltre, mancano i dati sulla sicurezza a lungo termine per i bambini e gli adolescenti per quanto concerne la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

Popolazione geriatrica

I dati nei soggetti anziani non suggeriscono differenze significative dal punto di vista clinico nei dosaggi giornalieri normali rispetto ai soggetti più giovani. Tuttavia, l'incremento del dosaggio deve avvenire più lentamente negli anziani e il dosaggio deve sempre essere stabilito con cautela.

Compromissione epatica e renale

I pazienti affetti da compromissione epatica o renale devono iniziare con una dose bassa ed essere attentamente monitorati.

Il trattamento con fluvoxamina è stato raramente associato ad un aumento degli enzimi epatici, generalmente accompagnato da sintomi clinici. In tali casi il trattamento deve essere interrotto.

Sintomi da sospensione verificatisi dopo interruzione della fluvoxamina

I sintomi da sospensione dopo l'interruzione del trattamento sono comuni, soprattutto se l'interruzione è brusca (vedere paragrafo 4.8). In studi clinici, reazioni avverse legate alla sospensione del trattamento sono state riscontrate in circa il 12 % dei pazienti trattati con fluvoxamina, dato simile all'incidenza osservata nei pazienti trattati con placebo. Il rischio di sintomi da sospensione può dipendere da diversi fattori che includono la durata, la dose utilizzata per la terapia e la velocità di riduzione del dosaggio.

I sintomi più comunemente riportati in associazione con la sospensione del prodotto includono: capogiri, disturbo sensoriale (inclusa parestesia, disturbi visivi e sensazioni di scariche elettriche), disturbi del sonno (inclusa insonnia e sogni intensi), agitazione, irritabilità, confusione, instabilità emotiva, cefalea, nausea e/o vomito e diarrea, sudorazione e palpitazioni, tremore, e ansia (vedere paragrafo 4.8). In generale tali eventi sono di intensità da lieve a moderata; comunque in alcuni pazienti l'intensità può risultare grave. Questi sintomi si verificano per lo più durante i primi giorni dalla sospensione del trattamento, ma ci sono state segnalazioni molto rare di questi sintomi in pazienti che avevano inavvertitamente dimenticato di assumere una dose. Generalmente tali sintomi sono autolimitanti e solitamente si risolvono nell'arco di 2 settimane, sebbene in alcuni soggetti possano durare più a lungo (2-3 mesi o più). Si consiglia pertanto di ridurre progressivamente la dose di fluvoxamina nell'arco di diverse settimane o mesi prima della sospensione del trattamento, in funzione delle necessità del paziente (vedere paragrafo 4.2).

Disturbi psichiatrici

La fluvoxamina deve essere impiegata con cautela in pazienti con storia di mania/ipomania. La fluvoxamina deve essere sospesa in qualunque paziente in cui insorge una fase maniacale.

Acatisia / irrequietezza psicomotoria

L'utilizzo della fluvoxamina è stato associato con l'insorgenza di acatisia, caratterizzata da una irrequietezza, che a seconda del soggetto, può risultare sgradevole o angosciante e dalla necessità di muoversi, spesso accompagnata dall'incapacità di stare seduti o in piedi fermi. Tali sintomi sono più probabili durante le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che sviluppano tali sintomi, l'aumento del dosaggio può risultare dannoso.

Disturbi del sistema nervoso

Sebbene la fluvoxamina non abbia dimostrato in studi su animali di possedere proprietà proconvulsive, è raccomandabile usare cautela quando il farmaco è somministrato a pazienti con storia di disturbi convulsivi. Si deve evitare la somministrazione della fluvoxamina nei pazienti con epilessia instabile e i pazienti con epilessia controllata devono essere attentamente monitorati. In caso di insorgenza di convulsioni o se aumenta la frequenza delle convulsioni, il trattamento con fluvoxamina deve essere interrotto.

Raramente è stata segnalata l'insorgenza di una sindrome serotoninergica o di eventi tipo sindrome neurolettica maligna associati al trattamento con fluvoxamina, specialmente quando la fluvoxamina è data in combinazione con altri farmaci serotoninergici e/o neurolettici. Poiché queste sindromi

possono portare ad un potenziale rischio per la vita, il trattamento con fluvoxamina deve essere interrotto alla comparsa di tali eventi (caratterizzati da una serie di sintomi quali ipertermia, rigidità, mioclono, instabilità autonoma con possibili rapide fluttuazioni dei segni vitali, cambiamenti dello stato mentale tra cui confusione, irritabilità, agitazione estrema con progressione fino a delirio e coma) e deve essere iniziato un trattamento sintomatico di supporto.

In circostanze eccezionali, linezolid (un antibiotico che è anche un IMAO reversibile non-selettivo relativamente debole) può essere somministrato in combinazione con fluvoxamina a condizione che ci siano strutture per una stretta osservazione e gestione dei sintomi di sindrome serotoninergica e monitoraggio della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.3 e 4.5). Se dovessero verificarsi tali sintomi, il medico deve considerare la possibilità di interrompere il trattamento di uno o entrambi i medicinali.

Metabolismo e disturbi della nutrizione

Come con altri SSRI (Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina), è stata raramente segnalata iponatremia che appare reversibile dopo la sospensione della fluvoxamina. Alcuni casi possono essere stati causati dalla sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico. La maggior parte delle segnalazioni proviene da pazienti anziani.

Il controllo glicemico può essere alterato (per es. iperglicemia, ipoglicemia, ridotta tolleranza al glucosio), in particolare nelle prime fasi del trattamento. Se la fluvoxamina viene somministrata a pazienti con storia accertata di diabete mellito, può essere necessario un aggiustamento del dosaggio dei farmaci antidiabetici.

Patologie dell'occhio

È stata riportata midriasi in associazione con gli SSRI quali la fluvoxamina. Pertanto occorre cautela quando si prescrive la fluvoxamina a quei pazienti con aumentata pressione intraoculare o a quelli a rischio di glaucoma ad angolo ristretto acuto.

Disturbi ematologici

Sono stati segnalati con gli SSRI i seguenti disturbi emorragici: sanguinamento gastrointestinale, emorragia ginecologica ed altri sanguinamenti cutanei o della mucosa. Si consiglia cautela in pazienti che assumono SSRI, particolarmente in pazienti anziani e in pazienti che utilizzano contemporaneamente farmaci noti per avere un effetto sulla funzione piastrinica (ad es. antipsicotici atipici e fenotiazine, la maggior parte degli antidepressivi triciclici, l'acido acetilsalicilico, gli antinfiammatori non steroidei) o farmaci che aumentano il rischio di sanguinamento, così come in pazienti con una storia di sanguinamento e in quelli che presentano condizioni predisponenti (ad es. trombocitopenia o disordini della coagulazione).

Disturbi cardiaci

La fluvoxamina non deve essere somministrata in associazione con terfenadina, astemizolo o cisapride poiché le concentrazioni plasmatiche possono risultare aumentate con un conseguente aumento del rischio di prolungamento del tratto QT/Torsione di Punta.

A causa della mancanza di esperienza clinica, si raccomanda un'attenzione particolare nella fase post-acuta di infarto del miocardio.

Effetti dermatologici

Reazioni cutanee gravi, alcune delle quali fatali, tra cui l'eritema multiforme, la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica, sono state segnalate in associazione con fluvoxamina (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sembrano essere a più alto rischio di queste reazioni nelle prime fasi della terapia. Se si verificano reazioni cutanee, l'uso di fluvoxamina deve essere immediatamente interrotto e il paziente deve essere attentamente monitorato.

Terapia elettroconvulsiva (ECT)

L'esperienza clinica di co-somministrazione di fluvoxamina e ECT è limitata e dunque si raccomanda cautela.

Disfunzione sessuale

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) possono causare sintomi di disfunzione sessuale (vedere paragrafo 4.8). Sono stati segnalati casi di disfunzione sessuale a lungo termine con persistenza dei sintomi dopo l'interruzione dell'uso di SSRI.

Inibizione del CYP2C19

Poiché clopidogrel è metabolizzato in parte dal CYP2C19 nel suo metabolita attivo, ci si attende che l'uso di medicinali a base di fluvoxamina, che inibiscono l'attività di questo enzima, possa portare ad una riduzione dei livelli farmacologici del metabolita attivo di clopidogrel. La rilevanza clinica di questa interazione non è certa. Come precauzione, l'uso concomitante di medicinali a base di fluvoxamina deve essere scoraggiato (vedere paragrafo 4.5).

Informazioni relative agli eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

Gli effetti serotoninergici della fluvoxamina possono aumentare quando essa è utilizzata in combinazione con altri agenti ad azione serotoninergica (inclusi tramadolo, triptani, linezolid, SSRI e preparati a base di erba di S. Giovanni) (vedere anche paragrafo 4.4).

La fluvoxamina è stata utilizzata in associazione al litio nel trattamento di pazienti gravemente malati, resistenti al trattamento. Comunque il litio (e forse anche il triptofano) aumenta l'effetto serotoninergico della fluvoxamina. Occorre perciò cautela nell'uso di tale associazione in pazienti con depressione grave, resistente al trattamento.

Nei pazienti che assumono anticoagulanti orali e fluvoxamina, il rischio di emorragia può aumentare e pertanto questi pazienti devono essere monitorati attentamente.

Come per altri farmaci psicotropi, i pazienti devono essere avvertiti di non assumere alcool mentre sono in trattamento con fluvoxamina.

Inibitori delle monoaminossidasi

La fluvoxamina non deve essere somministrata in associazione con IMAO, incluso linezolid, a causa del rischio della sindrome serotoninergica (vedere anche paragrafo 4.3 e 4.4).

Effetto della fluvoxamina sul metabolismo ossidativo di altri farmaci

La fluvoxamina può inibire il metabolismo di farmaci metabolizzati da certi isoenzimi del citocromo P450 (CYP). Una forte inibizione del CYP1A2 e CYP2C19 è dimostrata in studi *in vitro* e *in vivo*. CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4 sono inibiti in minor misura. Farmaci che sono ampiamente metabolizzati tramite questi isoenzimi possono raggiungere concentrazioni plasmatiche più elevate del principio attivo/metabolita, quando co-somministrati con la fluvoxamina.

In caso di profarmaci che sono attivati dai CYP sopra menzionati, come il clopidogrel, le concentrazioni plasmatiche del principio attivo/metabolita possono essere più basse se somministrate contemporaneamente alla fluvoxamina. Come precauzione, l'uso concomitante di clopidogrel e fluvoxamina deve essere scoraggiato.

La terapia concomitante di fluvoxamina e questi farmaci deve essere iniziata o adeguata al minor dosaggio indicato di ciascuno. Le concentrazioni plasmatiche, gli effetti o le reazioni avverse della co-somministrazione dei farmaci deve essere monitorata ed il loro dosaggio deve essere ridotto, se necessario. Ciò è particolarmente rilevante per i farmaci con un ristretto indice terapeutico.

Componenti con ristretto indice terapeutico

La co-somministrazione di fluvoxamina e farmaci con un ristretto indice terapeutico (come tacrina, teofillina, metadone, mexiletina, fenitoina, carbamazepina e ciclosporina) deve essere attentamente monitorata quando questi farmaci sono metabolizzati esclusivamente o da una combinazione di CYP inibiti dalla fluvoxamina.

Se necessario, si raccomanda un aggiustamento della dose di questi farmaci.

A causa dello stretto indice terapeutico di pimozide e della sua nota capacità di prolungare l'intervallo QT, l'uso concomitante di pimozide e fluvoxamina è controindicato - vedere paragrafo 4.3.

E' stato rilevato un incremento dei livelli plasmatici, precedentemente stabili, degli antidepressivi triciclici (come clomipramina, imipramina e amitriptilina) e dei neurolettici (come clozapina, olanzapina e quetiapina) che sono ampiamente metabolizzati dal citocromo P450 1A2, quando somministrati in associazione alla fluvoxamina. Se si inizia un trattamento con la fluvoxamina, deve essere presa in considerazione una diminuzione della dose di questi farmaci.

È probabile che i livelli plasmatici delle benzodiazepine metabolizzate mediante ossidazione (come triazolam, midazolam, alprazolam e diazepam) aumentino quando questi farmaci vengono somministrati contemporaneamente a fluvoxamina. Il dosaggio di queste benzodiazepine deve essere ridotto durante la co-somministrazione con la fluvoxamina.

Poiché le concentrazioni plasmatiche di ropinirolo possono aumentare in associazione con la fluvoxamina aumentando quindi il rischio di sovradosaggio, può essere necessario sorvegliare e ridurre la posologia del ropinirolo durante il trattamento con la fluvoxamina e dopo la sua sospensione.

Poiché le concentrazioni plasmatiche di propranololo aumentano quando esso è utilizzato in combinazione con la fluvoxamina, può rendersi necessario ridurre la dose di propranololo.

In co-somministrazione con fluvoxamina, la concentrazione plasmatica di warfarin è aumentata significativamente e il tempo di protrombina si è allungato.

Casi di aumento degli effetti indesiderati

Sono stati segnalati isolati casi di tossicità cardiaca, quando la fluvoxamina era utilizzata in combinazione con la tioridazina.

E' probabile che i livelli plasmatici di caffeina aumentino durante la co-somministrazione con fluvoxamina. Pertanto i pazienti che assumono notevoli quantità di bevande contenenti caffeina devono ridurre il consumo, quando sono trattati con fluvoxamina e compaiono reazioni avverse da caffeina (come tremore, palpitazioni, nausea, irrequietezza, insonnia).

Terfenadina, astemizolo, cisapride, sildenafil (vedere anche paragrafo 4.4).

La fluvoxamina non influenza le concentrazioni plasmatiche di digossina.

La fluvoxamina non influenza le concentrazioni plasmatiche di atenololo.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso di farmaci Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI) durante la gravidanza, in particolare nell'ultimo periodo della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Il rischio osservato è stato di circa 5 casi per 1000 gravidanze. Nella popolazione generale si verificano da 1 a 2 casi di PPHN per 1000 gravidanze.

Studi di tossicità sulla riproduzione in animali hanno evidenziato un aumento nell'embriotossicità (morte embriofetale, anomalie oculari fetali) associata al trattamento. L'effetto sugli esseri umani non è noto. Il margine di sicurezza per la tossicità riproduttiva non è noto (vedere paragrafo 5.3).

DUMIROX non deve essere usato in gravidanza a meno che le condizioni cliniche della paziente richiedano il trattamento con fluvoxamina.

Sono stati descritti casi isolati di sintomi da sospensione in neonati in seguito all'impiego della fluvoxamina alla fine della gravidanza.

Alcuni neonati esposti agli SSRI nell'ultimo trimestre di gravidanza hanno mostrato difficoltà ad alimentarsi e/o difficoltà respiratorie, convulsioni,

temperatura instabile, ipoglicemia, tremore, anomalie nel tono muscolare, nervosismo, cianosi, irritabilità, letargia, sonnolenza, vomito, difficoltà a dormire e pianto costante e può essere necessario un prolungamento dell'ospedalizzazione.

Allattamento

La fluvoxamina viene escreta nel latte materno in piccole quantità. Pertanto il farmaco non deve essere somministrato a donne che allattino al seno.

Fertilità

Studi di tossicità sulla riproduzione in animali hanno evidenziato che DUMIROX influenza negativamente la fertilità maschile e femminile. Il margine di sicurezza per questo effetto non è stato identificato e la sua rilevanza per gli esseri umani non è nota (vedere paragrafo 5.3).

I dati sugli animali hanno dimostrato che fluvoxamina può influire sulla qualità dello sperma (vedere paragrafo 5.3).

Nell'uomo, segnalazioni provenienti da pazienti trattati con SSRI hanno dimostrato che l'effetto sulla qualità dello sperma è reversibile.

Finora non è stato osservato impatto sulla fertilità.

DUMIROX non deve essere utilizzato nei pazienti che cercano il concepimento a meno che le loro condizioni cliniche richiedano il trattamento con fluvoxamina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La fluvoxamina fino a 150 mg non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare e usare macchinari. Essa ha dimostrato in volontari sani di non avere effetti sulle capacità psicomotorie necessarie per guidare ed usare macchinari. Comunque durante il trattamento con fluvoxamina è stata riportata sonnolenza. Dunque, si raccomanda cautela finché non viene accertata la risposta individuale al farmaco.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi, osservati in studi clinici alla frequenza sotto descritta, sono spesso associati alla malattia e non sono necessariamente correlati al trattamento.

Stima della frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $<1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), molto raro ($<1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione e per sistemi e organi secondo MedDRA	Comuni	Non comuni	Rari	Molto rari	Frequenza non nota
Patologie endocrine					Iperprolattinemia, secrezione inappropriata

					dell'ormone antidiuretico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia				Iponatriemia, peso aumentato, peso diminuito
Disturbi psichiatrici		Allucinazioni, stato confusionale, aggressione	Mania		Ideazione suicidaria (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema nervoso	Agitazioni, nervosismo, ansia, insonnia, sonnolenza, tremore, cefalea, capogiro	Disturbi extrapiramidali, atassia	Convulsioni		Sindrome serotoninergica, eventi tipo sindrome neurolettica maligna, parestesia, disgeusia e SIADH (vedere anche paragrafo 4.4). Irrequietezza psicomotoria / acatisia (vedere paragrafo 4.4).
Patologie dell'occhio					Glaucoma, midriasi
Patologie renali e urinarie					Disturbo della minzione (inclusa ritenzione di urina, incontinenza urinaria, pollachiuria, nicturia ed enuresi)
Patologie cardiache	Palpitazioni / tachicardia				
Patologie vascolari		Ipotensione (ortostatica)			Emorragia (ad es. emorragia gastrointestinale, emorragia ginecologica, ecchimosi, porpora)
Patologie	Dolore				

gastrointestinali	addominali, stitichezza, diarrea, bocca secca, dispepsia, nausea, vomito				
Patologie epatobiliari			Funzione epatica anormale		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi, sudorazione	Reazioni di ipersensibilità cutanea (incluso edema angioneurotico, eruzione cutanea, prurito)	Reazione di fotosensibilità		Sindrome di Stevens-Johnson***/Necrolisi epidermica tossica***, Eritema multiforme***
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia, mialgia			**Fratture ossee
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Eiaculazione alterata (ritardata)	Galattorrea		Anorgasmia, disturbi mestruali (come amenorrea, ipomenorrea, metrorragia, menorragia)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, malessere				Sindrome da astinenza da droghe inclusa sindrome da astinenza da droga neonatale (vedere paragrafo 4.6).

* La nausea, talvolta associata al vomito, è il sintomo più frequentemente osservato associato al trattamento con fluvoxamina. Questo effetto indesiderato generalmente diminuisce entro le prime due settimane di trattamento.

**Effetti di classe: studi epidemiologici, principalmente condotti in pazienti di età pari a 50 anni o superiore, mostrano un aumento del rischio di fratture

ossee in pazienti trattati con Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRIs) e antidepressivi triciclici (TCAs). Il meccanismo che determina questo rischio non è noto.

*** Frequenza stimata delle reazioni avverse segnalate dalla sorveglianza post-marketing; non osservate negli studi clinici controllati verso placebo.

Casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari sono stati osservati durante la terapia con fluvoxamina o poco dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Sintomi da sospensione osservati dopo interruzione della fluvoxamina

I sintomi da sospensione sono comuni a seguito dell'interruzione del trattamento con fluvoxamina (soprattutto se brusca).

Capogiri, disturbi sensoriali (inclusa parestesia, disturbi visivi, sensazione di scossa elettrica), disturbi del sonno (inclusa insonnia e sogni vividi), agitazione e ansia, irritabilità, confusione, instabilità emotiva, nausea e/o vomito, diarrea, sudorazione, palpitazioni, cefalea e tremore sono le reazioni riportate più comunemente. In generale tali sintomi sono di intensità da lieve a moderata e sono autolimitanti, sebbene in alcuni pazienti possano essere gravi e/o prolungati. Si consiglia pertanto, quando il trattamento con fluvoxamina non sia più necessario, di procedere ad una interruzione graduale attraverso la riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica

In uno studio controllato con placebo, della durata di 10 settimane, in bambini e adolescenti affetti da DOC, gli eventi avversi frequentemente riportati con un'incidenza superiore al placebo sono stati: insonnia, astenia, agitazione, ipercinesia, sonnolenza e dispepsia. Eventi avversi seri in questo studio hanno incluso: agitazione e ipomania.

Sono state osservate convulsioni nei bambini e negli adolescenti in corso di utilizzo del farmaco al di fuori degli studi clinici.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi comprendono disturbi gastro-intestinali (nausea, vomito, diarrea), sonnolenza e capogiri. Sono inoltre stati riportati eventi di tipo cardiaco (tachicardia, bradicardia, ipotensione), alterazioni della funzionalità epatica, convulsioni e coma.

La fluvoxamina ha un ampio margine di sicurezza in caso di sovradosaggio. Dall'immissione in commercio le segnalazioni di morte attribuite ad un sovradosaggio di sola fluvoxamina sono state estremamente rare. La più alta dose documentata di fluvoxamina ingerita da un paziente è di 12 grammi. Questo paziente è guarito completamente. Occasionalmente sono state

osservate complicazioni più gravi in caso di deliberato sovradosaggio di fluvoxamina in combinazione con altri farmaci.

Trattamento

Non è disponibile alcun antidoto specifico della fluvoxamina.

In caso di sovradosaggio è opportuno procedere il più presto possibile dopo l'ingestione delle compresse a svuotamento dello stomaco ed instaurare un trattamento sintomatico. E' anche raccomandato l'uso ripetuto di carbone medicinale, se necessario accompagnato da un lassativo osmotico. E' improbabile che la diuresi forzata o la dialisi sia efficace.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antidepressivi, Inibitori selettivi del reuptake della serotonina.

Codice ATC: N06AB08

Il meccanismo d'azione della fluvoxamina si pensa sia correlato all'inibizione selettiva del reuptake della serotonina a livello dei neuroni cerebrali. Ha solo una interferenza modesta con i processi noradrenergici. Studi di legame recettoriale hanno dimostrato che la fluvoxamina ha trascurabile affinità per i recettori alfa-adrenergici, beta-adrenergici, istaminergici, muscarinici, dopaminergici e serotoninergici.

In uno studio controllato con placebo su 120 pazienti affetti da DOC, di età compresa tra 8 e 17 anni, alla decima settimana è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo nella popolazione totale a favore della fluvoxamina. Un'ulteriore analisi a sottogruppi ha evidenziato un miglioramento alla scala C-YBOCS nei bambini mentre non è stato osservato alcun effetto negli adolescenti. La dose media era, rispettivamente, di 158 e 168 mg/die.

Dose/risposta

Non sono stati condotti studi clinici formali per stabilire la relazione dose/risposta della fluvoxamina. Tuttavia, l'esperienza clinica dimostra che una titolazione verso l'alto della dose può apportare dei benefici in alcuni pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La fluvoxamina è completamente assorbita dopo somministrazione orale. La massima concentrazione plasmatica si verifica entro 3-8 ore dalla somministrazione. La biodisponibilità media assoluta è del 53%, dovuta al metabolismo di primo passaggio.

La farmacocinetica di fluvoxamina non è influenzata dalla concomitante assunzione di cibo.

Distribuzione

In vitro, il legame con le proteine plasmatiche è dell'80%. Il volume di distribuzione nell'uomo è di 25 l/kg.

Metabolismo

La fluvoxamina va incontro ad un ampio metabolismo epatico. Sebbene in vitro il CYP2D6 sia il principale isoenzima coinvolto nel metabolismo della fluvoxamina, le concentrazioni plasmatiche della fluvoxamina nei soggetti metabolizzatori lenti non sono molto più alte di quelle dei soggetti metabolizzatori rapidi.

L'emivita plasmatica media è di circa 13-15 ore dopo somministrazione singola e leggermente più lunga (17-22 ore) dopo somministrazioni ripetute, mentre lo steady-state è generalmente raggiunto entro 10-14 giorni.

La fluvoxamina viene ampiamente trasformata a livello epatico, principalmente attraverso demetilazione ossidativa, con formazione di almeno nove metaboliti eliminati per via renale. I due principali metaboliti hanno mostrato una attività farmacologica trascurabile. Gli altri metaboliti non ci si aspetta che siano farmacologicamente attivi.

La fluvoxamina è un potente inibitore del CYP1A2 e CYP2C19. È stata trovata una moderata inibizione per CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4.

La fluvoxamina mostra una farmacocinetica lineare in seguito a singola dose. Le concentrazioni allo steady-state sono più alte di quelle calcolate dopo singola dose, e questo incremento sproporzionato è più pronunciato con dosi giornaliere più alte.

Gruppi speciali di pazienti

La farmacocinetica della fluvoxamina è simile negli adulti sani, negli anziani e nei pazienti con insufficienza renale. Il metabolismo della fluvoxamina è compromesso nei pazienti con patologia epatica.

Le concentrazioni plasmatiche allo steady-state della fluvoxamina sono due volte più elevate nei bambini (di età compresa tra 6 e 11 anni) rispetto agli adolescenti (età 12-17). Le concentrazioni plasmatiche degli adolescenti sono simili a quelle degli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenesi e mutagenesi

Non vi è evidenza di effetti carcinogenetici o mutageni con la fluvoxamina.

Fertilità e tossicità riproduttiva

Studi sulla fertilità animale maschile e femminile hanno mostrato un calo di prestazioni durante l'accoppiamento, diminuzione della conta degli spermatozoi e dell'indice di fertilità e incremento del peso ovarico a livelli superiori rispetto all'esposizione umana. Gli effetti sono stati osservati a esposizioni due volte superiori rispetto all'esposizione alla massima dose terapeutica. Considerato che non vi è un margine di sicurezza tra NOAEL negli studi riproduttivi e l'esposizione alla massima dose terapeutica, non può essere escluso un rischio per i pazienti.

Studi di tossicità sulla riproduzione nei ratti hanno mostrato che la fluvoxamina è embriotossica (aumento delle morti embrionarie [riassorbimenti], aumento delle anomalie oculari del feto [retina piegata], riduzione del peso del feto e ritardo nell'ossificazione). Gli effetti sul peso del feto e sull'ossificazione sono probabilmente secondari alla tossicità materna (riduzione del peso corporeo materno e aumento di peso).

In aggiunta in studi pre- e post-natali è stata osservata un'incidenza aumentata di mortalità perinatale nei cuccioli.

Il margine di sicurezza per la tossicità riproduttiva non è noto.

Dipendenza fisica e psicologica

La potenzialità per l'instaurarsi di abuso, tolleranza e dipendenza fisica è stata studiata in modelli di primati non umani. Non è stato evidenziato alcun fenomeno di dipendenza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo

Mannitolo, amido di mais, amido pregelatinizzato, sodio stearilfumarato, silice colloidale anidra.

Rivestimento

Ipromellosa, macrogol 6000, talco, titanio diossido E171.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/alluminio

Confezioni da 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 o 250 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Italia S.r.l.
Via Vittor Pisani 20
20124 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DUMIROX 50 mg compresse rivestite con film, 30 compresse, AIC n. 026104036

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

29.03.90 / 21.06.2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DUMIROX 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 100 mg di fluvoxamina maleato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film ovali, biconvesse, con linea di frattura, di colore da bianco a biancastro con impresso '313' da entrambi i lati della linea di frattura.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.2 Indicazioni terapeutiche

Episodio depressivo maggiore.
Disturbo ossessivo compulsivo (DOC).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Depressione

Adulti

La dose raccomandata è di 100 mg al giorno. I pazienti devono iniziare il trattamento con 50 o 100 mg in un'unica somministrazione serale. Il dosaggio deve essere monitorato e aggiustato, se necessario, entro 3-4 settimane dall'inizio del trattamento e successivamente in base al giudizio clinico. Sebbene il rischio di effetti indesiderati possa potenzialmente aumentare a dosaggi più elevati, se, dopo alcune settimane di somministrazione della dose raccomandata, la risposta risultasse insufficiente, alcuni pazienti potrebbero trarre beneficio da un incremento graduale della dose fino ad un massimo di 300 mg al giorno (vedere paragrafo 5.1). Dosaggi fino a 150 mg possono essere somministrati in dose singola, preferibilmente alla sera. E' consigliabile che una dose giornaliera totale superiore a 150 mg venga suddivisa in 2 o 3 somministrazioni. L'aggiustamento dei dosaggi deve essere effettuato con cautela su base individuale, al fine di somministrare ai pazienti la dose minima efficace.

I pazienti affetti da depressione devono essere trattati per un periodo di tempo di almeno 6 mesi per assicurare la libertà dai sintomi.

Bambini/adolescenti

Dumirox non deve essere utilizzato in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età per il trattamento dell'episodio depressivo maggiore. L'efficacia e la sicurezza di Dumirox non sono state stabilite nel trattamento dell'episodio depressivo maggiore in età pediatrica (vedere paragrafo 4.4).

Disturbo ossessivo compulsivo

Adulti

La dose raccomandata è compresa tra 100 e 300 mg al giorno. I pazienti devono iniziare il trattamento con 50 mg al giorno. Sebbene il rischio di effetti indesiderati possa potenzialmente aumentare a dosaggi più elevati, se, dopo alcune settimane di somministrazione della dose raccomandata, la risposta risultasse insufficiente, alcuni pazienti potrebbero trarre beneficio da un incremento graduale della dose fino a 300 mg al giorno (vedere paragrafo 5.1). Dosaggi fino a 150 mg possono essere somministrati in dose singola, preferibilmente alla sera. E' consigliabile che una dose giornaliera totale superiore a 150 mg venga suddivisa in 2 o 3 somministrazioni. Se si ottiene una buona risposta terapeutica, il trattamento può continuare ad un dosaggio aggiustato su base individuale.

Anche se non sussistono studi sistematici che possano stabilire la durata del trattamento con fluvoxamina, in considerazione del carattere cronico del disturbo ossessivo compulsivo, è ragionevole proseguire il trattamento oltre le 10 settimane nei pazienti che hanno risposto. Il dosaggio deve essere accuratamente modulato su base individuale per consentire al paziente di ricevere la dose minima efficace. La necessità del trattamento deve essere rivalutata periodicamente. Nei pazienti che rispondono alla farmacoterapia alcuni clinici considerano di aiuto una terapia comportamentale concomitante.

Non è stata dimostrata un'efficacia a lungo termine (oltre 24 settimane) nel disturbo ossessivo compulsivo.

Bambini/adolescenti

Nei bambini sopra gli 8 anni e negli adolescenti sono disponibili dati limitati ad un dosaggio fino a 100 mg due volte al giorno per 10 settimane. La dose iniziale è di 25 mg al giorno. Aumentare il dosaggio di 25 mg ogni 4-7 giorni in base alla tollerabilità finché si raggiunge una dose efficace. La dose massima nei bambini non deve superare i 200 mg/die. (Per ulteriori dettagli vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Si consiglia di suddividere una dose totale giornaliera superiore a 50 mg in due dosi separate. Se le due dosi separate non sono uguali, quella più elevata deve essere somministrata prima di coricarsi.

Sintomi da sospensione verificatisi dopo interruzione della fluvoxamina

Si deve evitare la sospensione brusca del trattamento. Quando occorre interrompere il trattamento con fluvoxamina, la dose deve essere ridotta gradualmente in almeno una o due settimane per ridurre il rischio che si verifichino sintomi da sospensione (vedere paragrafo 4.4 e 4.8).

Qualora subentrino sintomi non tollerabili a seguito di una diminuzione del dosaggio o dopo la sospensione del trattamento, si può prendere in considerazione la possibilità di riprendere la somministrazione della dose precedentemente prescritta. Successivamente, il medico può continuare a diminuire il dosaggio, ma in maniera più graduale.

Insufficienza epatica o renale

I pazienti affetti da insufficienza epatica o renale devono iniziare con una dose bassa ed essere attentamente monitorati.

Modo di somministrazione

Le compresse di fluvoxamina devono essere inghiottite con acqua e non masticate.

4.3 Controindicazioni

Dumirox compresse è controindicato in associazione con tizanidina e con inibitori della monoamino ossidasi (IMAO) (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

Il trattamento con fluvoxamina può essere iniziato:

- due settimane dopo la sospensione di un IMAO irreversibile o
- il giorno successivo alla sospensione di un IMAO reversibile (ad es. moclobemide, linezolid).

Tra la sospensione di fluvoxamina e l'inizio della terapia con qualsiasi IMAO deve intercorrere almeno una settimana.

Vedere paragrafo 4.4 per le precauzioni nei casi eccezionali in cui linezolid debba essere somministrato in associazione con fluvoxamina.

Le compresse di Dumirox non devono essere utilizzate in combinazione con pimozide (vedere paragrafo 4.5).

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento clinico

La depressione è associata ad un aumento del rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (suicidio/eventi correlati). Tale rischio persiste fino a che si verifichi una remissione significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere attentamente controllati fino ad avvenuto miglioramento. E' esperienza clinica in generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

Altre patologie psichiatriche per le quali Dumirox è prescritto possono anche essere associate ad un aumentato rischio di comportamento suicidario. Inoltre, queste patologie possono essere associate al disturbo depressivo maggiore. Quando si trattano pazienti con disturbi depressivi maggiori si devono, pertanto, osservare le stesse precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti con altre patologie psichiatriche.

Pazienti con anamnesi positiva per eventi correlati al suicidio, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento.

Giovani adulti (da 18 a 24 anni di età)

Una metanalisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo nei pazienti adulti nella terapia di disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al placebo.

La terapia farmacologica con antidepressivi deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose.

I pazienti (e chi si prende cura di loro) dovrebbero essere avvertiti della necessità di monitorare e di riportare immediatamente al proprio medico curante qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidari o di insoliti cambiamenti comportamentali.

Popolazione pediatrica

La fluvoxamina non deve essere utilizzata per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età ad eccezione dei pazienti affetti da disturbo ossessivo compulsivo. Comportamenti suicidari (tentativi di suicidio e pensieri suicidari) e ostilità (prevalentemente aggressività, comportamento di opposizione e collera) sono stati osservati con maggiore frequenza negli studi clinici effettuati su bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Qualora, in base ad esigenze mediche, dovesse essere presa tuttavia la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente per quanto concerne la comparsa di sintomi suicidari.

Inoltre, mancano i dati sulla sicurezza a lungo termine per i bambini e gli adolescenti per quanto concerne la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

Popolazione geriatrica

I dati nei soggetti anziani non suggeriscono differenze significative dal punto di vista clinico nei dosaggi giornalieri normali rispetto ai soggetti più giovani. Tuttavia, l'incremento del dosaggio deve avvenire più lentamente negli anziani e il dosaggio deve sempre essere stabilito con cautela.

Compromissione epatica e renale

I pazienti affetti da compromissione epatica o renale devono iniziare con una dose bassa ed essere attentamente monitorati.

Il trattamento con fluvoxamina è stato raramente associato ad un aumento degli enzimi epatici, generalmente accompagnato da sintomi clinici. In tali casi il trattamento deve essere interrotto.

Sintomi da sospensione verificatisi dopo interruzione della fluvoxamina

I sintomi da sospensione dopo l'interruzione del trattamento sono comuni, soprattutto se l'interruzione è brusca (vedere paragrafo 4.8). In studi clinici, reazioni avverse legate alla sospensione del trattamento sono state riscontrate in circa il 12 % dei pazienti trattati con fluvoxamina, dato simile all'incidenza osservata nei pazienti trattati con placebo. Il rischio di sintomi da sospensione può dipendere da diversi fattori che includono la durata, la dose utilizzata per la terapia e la velocità di riduzione del dosaggio.

I sintomi più comunemente riportati in associazione con la sospensione del prodotto includono: capogiri, disturbo sensoriale (inclusa parestesia, disturbi visivi e sensazioni di scariche elettriche), disturbi del sonno (inclusa insonnia e sogni intensi), agitazione, irritabilità, confusione, instabilità emotiva, cefalea, nausea e/o vomito e diarrea, sudorazione e palpitazioni, tremore, e ansia (vedere paragrafo 4.8). In generale tali eventi sono di intensità da lieve a moderata; comunque in alcuni pazienti l'intensità può risultare grave. Questi sintomi si verificano per lo più durante i primi giorni dalla sospensione del trattamento, ma ci sono state segnalazioni molto rare di questi sintomi in pazienti che avevano inavvertitamente dimenticato di assumere una dose. Generalmente tali sintomi sono autolimitanti e solitamente si risolvono nell'arco di 2 settimane, sebbene in alcuni soggetti possano durare più a lungo (2-3 mesi o più). Si consiglia pertanto di ridurre progressivamente la dose di fluvoxamina nell'arco di diverse settimane o mesi prima della

sospensione del trattamento, in funzione delle necessità del paziente (vedere paragrafo 4.2).

Disturbi psichiatrici

La fluvoxamina deve essere impiegata con cautela in pazienti con storia di mania/ipomania. La fluvoxamina deve essere sospesa in qualunque paziente in cui insorge una fase maniacale.

Acatisia / irrequietezza psicomotoria

L'utilizzo della fluvoxamina è stato associato con l'insorgenza di acatisia, caratterizzata da una irrequietezza, che a seconda del soggetto, può risultare sgradevole o angosciante e dalla necessità di muoversi, spesso accompagnata dall'incapacità di stare seduti o in piedi fermi. Tali sintomi sono più probabili durante le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che sviluppano tali sintomi, l'aumento del dosaggio può risultare dannoso.

Disturbi del sistema nervoso

Sebbene la fluvoxamina non abbia dimostrato in studi su animali di possedere proprietà proconvulsive, è raccomandabile usare cautela quando il farmaco è somministrato a pazienti con storia di disturbi convulsivi. Si deve evitare la somministrazione della fluvoxamina nei pazienti con epilessia instabile e i pazienti con epilessia controllata devono essere attentamente monitorati. In caso di insorgenza di convulsioni o se aumenta la frequenza delle convulsioni, il trattamento con fluvoxamina deve essere interrotto.

Raramente è stata segnalata l'insorgenza di una sindrome serotoninergica o di eventi tipo sindrome neurolettica maligna associati al trattamento con fluvoxamina, specialmente quando la fluvoxamina è data in combinazione con altri farmaci serotoninergici e/o neurolettici. Poiché queste sindromi possono portare ad un potenziale rischio per la vita, il trattamento con fluvoxamina deve essere interrotto alla comparsa di tali eventi (caratterizzati da una serie di sintomi quali ipertermia, rigidità, mioclono, instabilità autonoma con possibili rapide fluttuazioni dei segni vitali, cambiamenti dello stato mentale tra cui confusione, irritabilità, agitazione estrema con progressione fino a delirio e coma) e deve essere iniziato un trattamento sintomatico di supporto.

In circostanze eccezionali, linezolid (un antibiotico che è anche un IMAO reversibile non-selettivo relativamente debole) può essere somministrato in combinazione con fluvoxamina a condizione che ci siano strutture per una stretta osservazione e gestione dei sintomi di sindrome serotoninergica e monitoraggio della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.3 e 4.5). Se dovessero verificarsi tali sintomi, il medico deve considerare la possibilità di interrompere il trattamento di uno o entrambi i medicinali.

Metabolismo e disturbi della nutrizione

Come con altri SSRI (Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina), è stata raramente segnalata iponatremia che appare reversibile dopo la sospensione della fluvoxamina. Alcuni casi possono essere stati causati dalla sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico. La maggior parte delle segnalazioni proviene da pazienti anziani.

Il controllo glicemico può essere alterato (per es. iperglicemia, ipoglicemia, ridotta tolleranza al glucosio), in particolare nelle prime fasi del trattamento. Se la fluvoxamina viene somministrata a pazienti con storia accertata di diabete mellito, può essere necessario un aggiustamento del dosaggio dei farmaci antidiabetici.

Patologie dell'occhio

È stata riportata midriasi in associazione con gli SSRI quali la fluvoxamina. Pertanto occorre cautela quando si prescrive la fluvoxamina a quei pazienti con aumentata pressione intraoculare o a quelli a rischio di glaucoma ad angolo ristretto acuto.

Disturbi ematologici

Sono stati segnalati con gli SSRI i seguenti disturbi emorragici: sanguinamento gastrointestinale, emorragia ginecologica ed altri sanguinamenti cutanei o della mucosa. Si consiglia cautela in pazienti che assumono SSRI, particolarmente in pazienti anziani e in pazienti che utilizzano contemporaneamente farmaci noti per avere un effetto sulla funzione piastrinica (ad es. antipsicotici atipici e fenotiazine, la maggior parte degli antidepressivi triciclici, l'acido acetilsalicilico, gli antinfiammatori non steroidei) o farmaci che aumentano il rischio di sanguinamento, così come in pazienti con una storia di sanguinamento e in quelli che presentano condizioni predisponenti (ad es. trombocitopenia o disordini della coagulazione).

Disturbi cardiaci

La fluvoxamina non deve essere somministrata in associazione con terfenadina, astemizolo o cisapride poiché le concentrazioni plasmatiche possono risultare aumentate con un conseguente aumento del rischio di prolungamento del tratto QT/Torsione di Punta.

A causa della mancanza di esperienza clinica, si raccomanda un'attenzione particolare nella fase post-acuta di infarto del miocardio.

Effetti dermatologici

Reazioni cutanee gravi, alcune delle quali fatali, tra cui l'eritema multiforme, la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica, sono state segnalate in associazione con fluvoxamina (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sembrano essere a più alto rischio di queste reazioni nelle prime fasi della terapia. Se si verificano reazioni cutanee, l'uso di fluvoxamina deve essere immediatamente interrotto e il paziente deve essere attentamente monitorato.

Terapia elettroconvulsiva (ECT)

L'esperienza clinica di co-somministrazione di fluvoxamina e ECT è limitata e dunque si raccomanda cautela.

Disfunzione sessuale

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) possono causare sintomi di disfunzione sessuale (vedere paragrafo 4.8). Sono stati segnalati casi di disfunzione sessuale a lungo termine con persistenza dei sintomi dopo l'interruzione dell'uso di SSRI.

Inibizione del CYP2C19

Poiché clopidogrel è metabolizzato in parte dal CYP2C19 nel suo metabolita attivo, ci si attende che l'uso di medicinali a base di fluvoxamina, che inibiscono l'attività di questo enzima, possa portare ad una riduzione dei livelli farmacologici del metabolita attivo di clopidogrel. La rilevanza clinica di questa interazione non è certa. Come precauzione, l'uso concomitante di medicinali a base di fluvoxamina deve essere scoraggiato (vedere paragrafo 4.5).

Informazioni relative agli eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

Gli effetti serotoninergici della fluvoxamina possono aumentare quando essa è utilizzata in combinazione con altri agenti ad azione serotoninergica (inclusi tramadolo, triptani, linezolid, SSRI e preparati a base di erba di S. Giovanni) (vedere anche paragrafo 4.4).

La fluvoxamina è stata utilizzata in associazione al litio nel trattamento di pazienti gravemente malati, resistenti al trattamento. Comunque il litio (e forse anche il triptofano) aumenta l'effetto serotoninergico della fluvoxamina. Occorre perciò cautela nell'uso di tale associazione in pazienti con depressione grave, resistente al trattamento.

Nei pazienti che assumono anticoagulanti orali e fluvoxamina, il rischio di emorragia può aumentare e pertanto questi pazienti devono essere monitorati attentamente.

Come per altri farmaci psicotropi, i pazienti devono essere avvertiti di non assumere alcool mentre sono in trattamento con fluvoxamina.

Inibitori delle monoamino ossidasi

La fluvoxamina non deve essere somministrata in associazione con IMAO, incluso linezolid, a causa del rischio della sindrome serotoninergica (vedere anche paragrafo 4.3 e 4.4).

Effetto della fluvoxamina sul metabolismo ossidativo di altri farmaci

La fluvoxamina può inibire il metabolismo di farmaci metabolizzati da certi isoenzimi del citocromo P450 (CYP). Una forte inibizione del CYP1A2 e CYP 2C19 è dimostrata in studi *in vitro* e *in vivo*. CYP2C9, CYP 2D6 e CYP3A4 sono inibiti in minor misura. Farmaci che sono ampiamente metabolizzati tramite questi isoenzimi possono raggiungere concentrazioni plasmatiche più elevate del principio attivo/metabolita, quando co-somministrati con la fluvoxamina.

In caso di profarmaci che sono attivati dai CYP sopra menzionati, come il clopidogrel, le concentrazioni plasmatiche del principio attivo/metabolita possono essere più basse se somministrate contemporaneamente alla fluvoxamina. Come precauzione, l'uso concomitante di clopidogrel e fluvoxamina deve essere scoraggiato.

La terapia concomitante di fluvoxamina e questi farmaci deve essere iniziata o adeguata al minor dosaggio indicato di ciascuno. Le concentrazioni plasmatiche, gli effetti o le reazioni avverse della co-somministrazione dei farmaci deve essere monitorata ed il loro dosaggio deve essere ridotto, se

necessario. Ciò è particolarmente rilevante per i farmaci con un ristretto indice terapeutico.

Componenti con ristretto indice terapeutico

La co-somministrazione di fluvoxamina e farmaci con un ristretto indice terapeutico (come tacrina, teofillina, metadone, mexiletina, fenitoina, carbamazepina e ciclosporina) deve essere attentamente monitorata quando questi farmaci sono metabolizzati esclusivamente o da una combinazione di CYP inibiti dalla fluvoxamina.

Se necessario, si raccomanda un aggiustamento della dose di questi farmaci.

A causa dello stretto indice terapeutico di pimozide e della sua nota capacità di prolungare l'intervallo QT, l'uso concomitante di pimozide e fluvoxamina è controindicato - vedere paragrafo 4.3.

E' stato rilevato un incremento dei livelli plasmatici, precedentemente stabili, degli antidepressivi triciclici (come clomipramina, imipramina e amitriptilina) e dei neurolettici (come clozapina, olanzapina e quetiapina) che sono ampiamente metabolizzati dal citocromo P450 1A2, quando somministrati in associazione alla fluvoxamina. Se si inizia un trattamento con la fluvoxamina, deve essere presa in considerazione una diminuzione della dose di questi farmaci.

È probabile che i livelli plasmatici delle benzodiazepine metabolizzate mediante ossidazione (come triazolam, midazolam, alprazolam e diazepam) aumentino quando questi farmaci vengono somministrati contemporaneamente a fluvoxamina. Il dosaggio di queste benzodiazepine deve essere ridotto durante la co-somministrazione con la fluvoxamina.

Poiché le concentrazioni plasmatiche di ropinirolo possono aumentare in associazione con la fluvoxamina aumentando quindi il rischio di sovradosaggio, può essere necessario sorvegliare e ridurre la posologia del ropinirolo durante il trattamento con la fluvoxamina e dopo la sua sospensione.

Poiché le concentrazioni plasmatiche di propranololo aumentano quando esso è utilizzato in combinazione con la fluvoxamina, può rendersi necessario ridurre la dose di propranololo.

In co-somministrazione con fluvoxamina, la concentrazione plasmatica di warfarin è aumentata significativamente e il tempo di protrombina si è allungato.

Casi di aumento degli effetti indesiderati

Sono stati segnalati isolati casi di tossicità cardiaca, quando la fluvoxamina era utilizzata in combinazione con la tioridazina.

E' probabile che i livelli plasmatici di caffeina aumentino durante la co-somministrazione con fluvoxamina. Pertanto i pazienti che assumono notevoli quantità di bevande contenenti caffeina devono ridurre il consumo, quando sono trattati con fluvoxamina e compaiono reazioni avverse da caffeina (come tremore, palpitazioni, nausea, irrequietezza, insonnia).

Terfenadina, astemizolo, cisapride, sildenafil (vedere anche paragrafo 4.4).

La fluvoxamina non influenza le concentrazioni plasmatiche di digossina.

La fluvoxamina non influenza le concentrazioni plasmatiche di atenololo.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso di farmaci Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI) durante la gravidanza, in particolare nell'ultimo periodo della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Il rischio osservato è stato di circa 5 casi per 1000 gravidanze. Nella popolazione generale si verificano da 1 a 2 casi di PPHN per 1000 gravidanze.

Studi di tossicità sulla riproduzione in animali hanno evidenziato un aumento nell'embriotossicità (morte embriofetale, anomalie oculari fetali) associata al trattamento. L'effetto sugli esseri umani non è noto. Il margine di sicurezza per la tossicità riproduttiva non è noto (vedere paragrafo 5.3).

DUMIROX non deve essere usato in gravidanza a meno che le condizioni cliniche della paziente richiedano il trattamento con fluvoxamina.

Sono stati descritti casi isolati di sintomi da sospensione in neonati in seguito all'impiego della fluvoxamina alla fine della gravidanza.

Alcuni neonati esposti agli SSRI nell'ultimo trimestre di gravidanza hanno mostrato difficoltà ad alimentarsi e/o difficoltà respiratorie, convulsioni, temperatura instabile, ipoglicemia, tremore, anomalie nel tono muscolare, nervosismo, cianosi, irritabilità, letargia, sonnolenza, vomito, difficoltà a dormire e pianto costante e può essere necessario un prolungamento dell'ospedalizzazione.

Allattamento

La fluvoxamina viene escreta nel latte materno in piccole quantità. Pertanto il farmaco non deve essere somministrato a donne che allattino al seno.

Fertilità

Studi di tossicità sulla riproduzione in animali hanno evidenziato che DUMIROX influenza negativamente la fertilità maschile e femminile. Il margine di sicurezza per questo effetto non è stato identificato e la sua rilevanza per gli esseri umani non è nota (vedere paragrafo 5.3).

I dati sugli animali hanno dimostrato che fluvoxamina può influire sulla qualità dello sperma (vedere paragrafo 5.3).

Nell'uomo, segnalazioni provenienti da pazienti trattati con SSRI hanno dimostrato che l'effetto sulla qualità dello sperma è reversibile.

Finora non è stato osservato impatto sulla fertilità.

DUMIROX non deve essere utilizzato nei pazienti che cercano il concepimento a meno che le loro condizioni cliniche richiedano il trattamento con fluvoxamina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La fluvoxamina fino a 150 mg non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare e usare macchinari. Essa ha dimostrato in volontari sani di non avere effetti sulle capacità psicomotorie necessarie per guidare ed usare macchinari. Comunque durante il trattamento con fluvoxamina è stata riportata sonnolenza. Dunque, si raccomanda cautela finché non viene accertata la risposta individuale al farmaco.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi, osservati in studi clinici alla frequenza sotto descritta, sono spesso associati alla malattia e non sono necessariamente correlati al trattamento.

Stima della frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $<1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), molto raro ($<1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione e per sistemi e organi secondo MedDRA	Comuni	Non comuni	Rari	Molto rari	Frequenza non nota
Patologie endocrine					Iperprolattinemia, secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia				Iponatriemia, peso aumentato, peso diminuito
Disturbi psichiatrici		Allucinazioni, stato confusionale, aggressione	Mania		Ideazione suicidaria (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema nervoso	Agitazione, nervosismo, ansia, insonnia, sonnolenza, tremore, cefalea, capogiro	Disturbi extrapiramidali, atassia	Convulsioni		Sindrome serotoninergica, eventi tipo sindrome neurolettica maligna, parestesia, disgeusia e SIADH (vedere anche paragrafo 4.4). Irrequietezza

					psicomotoria / acatisia (vedere paragrafo 4.4).
Patologie dell'occhio					Glaucoma, midriasi
Patologie renali e urinarie					Disturbo della minzione (inclusa ritenzione di urina, incontinenza urinaria, pollachiuria, nicturia ed enuresi)
Patologie cardiache	Palpitazioni / tachicardia				
Patologie vascolari		Ipotensione (ortostatica)			Emorragia (ad es. emorragia gastrointestinale, emorragia ginecologica, ecchimosi, porpora)
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, stitichezza, diarrea, bocca secca, dispepsia, nausea, vomito				
Patologie epatobiliari			Funzione epatica anormale		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi, sudorazione	Reazioni di ipersensibilità cutanea (incluso edema angioneurotico, eruzione cutanea, prurito)	Reazione di fotosensibilità		Sindrome di Stevens-Johnson ***/Necrolisi epidermica tossica***, Eritema multiforme***
Patologie del sistema		Artralgia, mialgia			**Fratture ossee

muscolo scheletrico e del tessuto connettivo					
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Eiaculazione alterata (ritardata)	Galattorrea		Anorgasmia, disturbi mestruali (come amenorrea, ipomenorrea, metrorragia, menorragia)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, malessere				Sindrome da astinenza da droghe inclusa sindrome da astinenza da droga neonatale (vedere paragrafo 4.6).

*La nausea, talvolta associata al vomito, è il sintomo più frequentemente osservato associato al trattamento con fluvoxamina. Questo effetto indesiderato generalmente diminuisce entro le prime due settimane di trattamento.

**Effetti di classe: studi epidemiologici, principalmente condotti in pazienti di età pari a 50 anni o superiore, mostrano un aumento del rischio di fratture ossee in pazienti trattati con Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRIs) e antidepressivi triciclici (TCAs). Il meccanismo che determina questo rischio non è noto.

*** Frequenza stimata delle reazioni avverse segnalate dalla sorveglianza post-marketing; non osservate negli studi clinici controllati verso placebo. Casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari sono stati osservati durante la terapia con fluvoxamina o poco dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Sintomi da sospensione osservati dopo interruzione della fluvoxamina

I sintomi da sospensione sono comuni a seguito dell'interruzione del trattamento con fluvoxamina (soprattutto se brusca).

Capogiri, disturbi sensoriali (inclusa parestesia, disturbi visivi, sensazione di scossa elettrica), disturbi del sonno (inclusa insonnia e sogni vividi), agitazione e ansia, irritabilità, confusione, instabilità emotiva, nausea e/o vomito, diarrea, sudorazione, palpitazioni, cefalea e tremore sono le reazioni riportate più comunemente. In generale tali sintomi sono di intensità da lieve a moderata e sono autolimitanti, sebbene in alcuni pazienti possano essere gravi e/o prolungati. Si consiglia pertanto, quando il trattamento con fluvoxamina non sia più necessario, di procedere ad una interruzione graduale attraverso la riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica

In uno studio controllato con placebo, della durata di 10 settimane, in bambini e adolescenti affetti da DOC, gli eventi avversi frequentemente riportati con un'incidenza superiore al placebo sono stati: insonnia, astenia, agitazione, ipercinesia, sonnolenza e dispepsia. Eventi avversi seri in questo studio hanno incluso: agitazione e ipomania.

Sono state osservate convulsioni nei bambini e negli adolescenti in corso di utilizzo del farmaco al di fuori degli studi clinici.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi comprendono disturbi gastro-intestinali (nausea, vomito, diarrea), sonnolenza e capogiri. Sono inoltre stati riportati eventi di tipo cardiaco (tachicardia, bradicardia, ipotensione), alterazioni della funzionalità epatica, convulsioni e coma.

La fluvoxamina ha un ampio margine di sicurezza in caso di sovradosaggio. Dall'immissione in commercio le segnalazioni di morte attribuite ad un sovradosaggio di sola fluvoxamina sono state estremamente rare. La più alta dose documentata di fluvoxamina ingerita da un paziente è di 12 grammi. Questo paziente è guarito completamente. Occasionalmente sono state osservate complicazioni più gravi in caso di deliberato sovradosaggio di fluvoxamina in combinazione con altri farmaci.

Trattamento

Non è disponibile alcun antidoto specifico della fluvoxamina.

In caso di sovradosaggio è opportuno procedere il più presto possibile dopo l'ingestione delle compresse a svuotamento dello stomaco ed instaurare un trattamento sintomatico. E' anche raccomandato l'uso ripetuto di carbone medicinale, se necessario accompagnato da un lassativo osmotico.

E' improbabile che la diuresi forzata o la dialisi sia efficace.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.3 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antidepressivi, Inibitori selettivi del reuptake della serotonina.

Codice ATC: N06AB08

Il meccanismo d'azione della fluvoxamina si pensa sia correlato all'inibizione selettiva del reuptake della serotonina a livello dei neuroni cerebrali. Ha solo una interferenza modesta con i processi noradrenergici. Studi di legame recettoriale hanno dimostrato che la fluvoxamina ha trascurabile affinità per i recettori alfa-adrenergici, beta-adrenergici, istaminergici, muscarinici, dopaminergici e serotoninergici.

In uno studio controllato con placebo su 120 pazienti affetti da DOC, di età compresa tra 8 e 17 anni, alla decima settimana è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo nella popolazione totale a favore della fluvoxamina. Un'ulteriore analisi a sottogruppi ha evidenziato un miglioramento alla scala C-YBOCS nei bambini mentre non è stato osservato alcun effetto negli adolescenti. La dose media era, rispettivamente, di 158 e 168 mg/die.

Dose/risposta

Non sono stati condotti studi clinici formali per stabilire la relazione dose/risposta della fluvoxamina. Tuttavia, l'esperienza clinica dimostra che una titolazione verso l'alto della dose può apportare dei benefici in alcuni pazienti.

5.4 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La fluvoxamina è completamente assorbita dopo somministrazione orale. La massima concentrazione plasmatica si verifica entro 3-8 ore dalla somministrazione. La biodisponibilità media assoluta è del 53%, dovuta al metabolismo di primo passaggio.

La farmacocinetica di fluvoxamina non è influenzata dalla concomitante assunzione di cibo.

Distribuzione

In vitro, il legame con le proteine plasmatiche è dell'80%. Il volume di distribuzione nell'uomo è di 25 l/kg.

Metabolismo

La fluvoxamina va incontro ad un ampio metabolismo epatico. Sebbene in vitro il CYP2D6 sia il principale isoenzima coinvolto nel metabolismo della fluvoxamina, le concentrazioni plasmatiche della fluvoxamina nei soggetti metabolizzatori lenti non sono molto più alte di quelle dei soggetti metabolizzatori rapidi.

L'emivita plasmatica media è di circa 13-15 ore dopo somministrazione singola e leggermente più lunga (17-22 ore) dopo somministrazioni ripetute, mentre lo steady-state è generalmente raggiunto entro 10-14 giorni.

La fluvoxamina viene ampiamente trasformata a livello epatico, principalmente attraverso demetilazione ossidativa, con formazione di almeno nove metaboliti eliminati per via renale. I due principali metaboliti hanno mostrato una attività farmacologica trascurabile. Gli altri metaboliti non ci si aspetta che siano farmacologicamente attivi.

La fluvoxamina è un potente inibitore del CYP1A2 e CYP2C19. È stata trovata una moderata inibizione per CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4.

La fluvoxamina mostra una farmacocinetica lineare in seguito a singola dose. Le concentrazioni allo steady-state sono più alte di quelle calcolate dopo singola dose, e questo incremento sproporzionato è più pronunciato con dosi giornaliere più alte.

Gruppi speciali di pazienti

La farmacocinetica della fluvoxamina è simile negli adulti sani, negli anziani e nei pazienti con insufficienza renale. Il metabolismo della fluvoxamina è compromesso nei pazienti con patologia epatica.

Le concentrazioni plasmatiche allo steady-state della fluvoxamina sono due volte più elevate nei bambini (di età compresa tra 6 e 11 anni) rispetto agli adolescenti (età 12-17). Le concentrazioni plasmatiche degli adolescenti sono simili a quelle degli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenesi e mutagenesi

Non vi è evidenza di effetti carcinogenetici o mutageni con la fluvoxamina.

Fertilità e tossicità riproduttiva

Studi sulla fertilità animale maschile e femminile hanno mostrato un calo di prestazioni durante l'accoppiamento, diminuzione della conta degli spermatozoi e dell'indice di fertilità e incremento del peso ovarico a livelli superiori rispetto all'esposizione umana. Gli effetti sono stati osservati a esposizioni due volte superiori rispetto all'esposizione alla massima dose terapeutica. Considerato che non vi è un margine di sicurezza tra NOAEL negli studi riproduttivi e l'esposizione alla massima dose terapeutica, non può essere escluso un rischio per i pazienti.

Studi di tossicità sulla riproduzione nei ratti hanno mostrato che la fluvoxamina è embriotossica (aumento delle morti embrionarie [riassorbimenti], aumento delle anomalie oculari del feto [retina piegata], riduzione del peso del feto e ritardo nell'ossificazione). Gli effetti sul peso del feto e sull'ossificazione sono probabilmente secondari alla tossicità materna (riduzione del peso corporeo materno e aumento di peso).

In aggiunta in studi pre- e post-natali è stata osservata un'incidenza aumentata di mortalità perinatale nei cuccioli.

Il margine di sicurezza per la tossicità riproduttiva non è noto.

Dipendenza fisica e psicologica

La potenzialità per l'instaurarsi di abuso, tolleranza e dipendenza fisica è stata studiata in modelli di primati non umani. Non è stato evidenziato alcun fenomeno di dipendenza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.3 Elenco degli eccipienti

Nucleo

Mannitolo, amido di mais, amido pregelatinizzato, sodio stearilfumarato, silice colloidale anidra.

Rivestimento

Ipromellosa, macrogol 6000, talco, titanio diossido E171.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

6.6 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/alluminio

Confezioni da 15, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120 o 250 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Italia S.r.l.
Via Vittor Pisani 20
20124 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DUMIROX 100 mg compresse rivestite con film, 30 compresse, AIC n. 026104048.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

18.02.95 /21/06/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO