

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Fevarin 100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg fluvoksaminmaleata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Ovalne, bikonveksne, bijele do gotovo bijele filmom obložene tablete, dimenzija 15 mm x 8 mm, s urezom i utisnutim „313“ s obje strane ureza na jednoj strani tablete.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Velika depresivna epizoda.
Opsesivno-kompulzivni poremećaj (OKP).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Depresija

Odrasli

Preporučena dnevna doza je 100 mg. Bolesnici trebaju početi liječenje s 50 ili 100 mg primijenjenu kao pojedinačnu dozu uvečer. Tri do četiri tjedna nakon početka terapije, dozu lijeka potrebno je preispitati te, ako je to potrebno, prilagoditi, a poslije sukladno kliničkoj procjeni. Iako je kod viših doza moguć veći rizik za nastanak nuspojava, neki bolesnici mogu imati koristi od postupnog povećanja doze do maksimalno 300 mg na dan, ako nakon nekoliko tjedana na preporučenoj dozi nije postignut zadovoljavajući odgovor na terapiju (vidjeti dio 5.1.). Doze do 150 mg dnevno mogu se primijeniti kao pojedinačna doza, poželjno uvečer. Preporučuje se ukupnu dnevnu dozu veću od 150 mg primijeniti u dvije ili tri podijeljene doze. Doziranje treba pažljivo individualno prilagođavati kako bi se bolesnika održavalo na najnižoj djelotvornoj dozi.

Bolesnike s depresijom potrebno je liječiti dovoljno dugo, najmanje 6 mjeseci, kako bi se osiguralo njihovo stanje bez simptoma.

Djeca/adolescenti

Fevarin se ne smije koristiti u djece i adolescenata do 18 godina za liječenje velike depresivne epizode. Djelotvornost i sigurnost primjene Fevarina nije utvrđena za liječenje velike depresivne epizode u pedijatrijskoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

Opsesivno-kompulzivni poremećaj

Odrasli

Preporučena doza je između 100 i 300 mg dnevno. Bolesnik treba početi liječenje s 50 mg dnevno, kroz 3 do 4 dana. Iako je kod viših doza moguć veći rizik za nastanak nuspojava, neki bolesnici mogu imati koristi od postupnog povećanja doze do maksimalno 300 mg dnevno, ako nakon nekoliko tjedana na preporučenoj dozi nije postignut zadovoljavajući odgovor na terapiju (vidjeti dio 5.1.). Doze do 150 mg dnevno mogu se primijeniti kao pojedinačna doza, poželjno uvečer. Preporučuje se ukupnu dnevnu dozu veću od 150 mg primijeniti u dvije ili tri podijeljene doze. Ako se postigne dobar terapijski odgovor, terapija se može nastaviti individualno prilagođenom dozom.

Budući da nema sistematičnih ispitivanja koja bi odgovorila na pitanje koliko dugo nastaviti terapiju fluvoksaminom, a kako je opsesivno-kompulzivni poremećaj kronična bolest, razumno je uzeti u obzir nastavak terapije i nakon 10 tjedana, u bolesnika koji su dobro reagirali na terapiju. Doziranje je potrebno pažljivo individualno prilagođavati kako bi se bolesnika održavalo na najnižoj djelotvornoj dozi. Potrebu za liječenjem potrebno je ponovno procijeniti periodički. Neki kliničari zagovaraju istodobnu bihevioralnu psihoterapiju kod bolesnika koji dobro funkcioniraju na farmakoterapiji. Dugotrajna djelotvornost (više od 24 tjedana) nije dokazana kod opsesivno-kompulzivnih poremećaja.

Djeca/adolescenti

Početna doza za djecu iznad 8 godina i adolescente je 25 mg dnevno, poželjno prije spavanja. Početna doza se povećava za 25 mg svaka 4-7 dana, ovisno o podnošljivosti, dok se ne postigne djelotvorna doza. Učinkovita doza je obično između 50 mg i 200 mg dnevno. Maksimalna doza za djecu ne treba prelaziti 200 mg dnevno. Preporučuje se ukupnu dnevnu dozu veću od 50 mg primijeniti u dvije podijeljene doze. Ako dvije podijeljene doze nisu jednake, veća doza se treba dati prije spavanja.

Zbog farmaceutskog oblika lijeka *Fevarin 100 mg filmom obložene tablete* početno doziranje i titracija doze od 25 mg u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju opsesivno-kompulzivnog poremećaja ne može se postići lomljenjem Fevarin tableta jačine 100 mg.

Simptomi ustezanja nakon prekida terapije

Potrebno je izbjegavati nagli prekid terapije. Pri prekidu terapije fluvoksaminom, dozu je potrebno postupno smanjivati kroz najmanje jedan do dva tjedna kako bi se smanjio rizik od pojave reakcija ustezanja (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.). Ako se pojave nepodnošljive tegobe nakon smanjenja doze ili prestanka terapije, potrebno je razmotriti ponovnu primjenu prethodno propisane doze. Nakon toga liječnik može nastaviti smanjivati dozu, ali znatno postupnije.

Jetrena ili bubrežna insuficijencija

U bolesnika koji pate od jetrene ili bubrežne insuficijencije potrebno je započeti terapiju s nižom dozom i biti pod pognim nadzorom.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Tablete fluvoksamina treba progutati s vodom i bez žvakanja.

4.3. Kontraindikacije

Primjena Fevarina u kombinaciji s tizanidinom i inhibitorima monoaminooksidaze (MAO) je kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Terapija fluvoksaminom može početi:

- dva tjedna nakon prekida terapije ireverzibilnim inhibitorima MAO, ili
- sljedeći dan nakon prekida terapije reverzibilnim inhibitorima MAO (npr. moklobemidom, linezolidom).

Najmanje tjedan dana treba proći između prestanka terapije fluvoksaminom i početka terapije bilo kojim MAO inhibitorom.

Vidjeti dio 4.4. za mjere opreza u iznimnom slučaju kada je nužna primjena linezolida zajedno s fluvoksaminom.

Fevarin se ne smije uzimati u kombinaciji s pimozidom (vidjeti dio 4.5.).

Tablete s trenutnim oslobađanjem fluvoksamina ne smiju se koristiti u kombinaciji s ramelteonom (vidjeti dio 4.5.).

Fevarin je kontraindiciran kod preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija je povezana s povećanim rizikom od suicidalnih misli, samoozljeđivanja i suicida (suicidalnih događanja). Rizik postoji sve dok se ne pojavi značajna remisija. S obzirom na to da poboljšanje može izostati tijekom nekoliko prvih tjedana ili više liječenja, bolesnike je potrebno pažljivo pratiti sve dok ne nastupi poboljšanje. Opće kliničko iskustvo govori da se rizik suicida može povećati u ranim fazama oporavka.

Druga psihijatrijska stanja za koje se propisuje Fevarin, također mogu biti udružena s povećanim rizikom od suicidalnih događanja. Dodatno, ta stanja mogu biti u komorbiditetu s velikim depresivnim poremećajem. Zbog toga iste mjere opreza koje se uzimaju u obzir kod liječenja velikog depresivnog poremećaja, potrebno je uzeti u obzir i u bolesnika s drugim psihijatrijskim poremećajima.

Poznato je da bolesnici sa suicidalnim događanjima u anamnezi te oni koji ispoljavaju značajan stupanj suicidalnih ideja prije početka liječenja, imaju veći rizik od suicidalnih misli ili pokušaja suicida te je takve bolesnike potrebno je pažljivo pratiti tijekom liječenja.

Mlađe odrasle osobe (18 do 24 godine)

Meta-analiza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresiva u odraslih bolesnika sa psihijatrijskim poremećajima, pokazala je povećani rizik od suicidalnog ponašanja u skupini bolesnika mlađih od 25 godina na antidepresivima u odnosu na skupinu na placebo.

Bolesnike je potrebno pomno pratiti, posebice one s visokim rizikom tijekom terapije te osobito na početku liječenja i nakon promjene doze.

Bolesnike (i njihove negovatelje) potrebno je upozoriti na potrebu praćenja kliničkog pogoršanja, pojave suicidalnog ponašanja i suicidalnih misli ili neobičnih promjena ponašanja te uputiti na traženje liječničkog savjeta čim se pojave ti simptomi.

Pedijatrijska populacija

Fluvoksamin se ne smije primjenjivati u terapiji djece i adolescenata do 18 godina starosti, osim za bolesnike s opsesivno-kompulzivnim poremećajem (OKP). Suicidalno ponašanje (pokušaj suicida i suicidalne misli) kao i neprijateljstvo (izražena agresivnost, protivljenje i bijes) učestalije je uočeno u

kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata koji su dobivali antidepresive u odnosu na djecu i adolescente koji su dobivali placebo. Ako se liječnik u slučaju kliničke potrebe ipak odluči za liječenje ovim lijekom, bolesnika je potrebno pomno pratiti u smislu detekcije pojava suicidalnih simptoma.

Dodatno, nema podataka o dugotrajnoj sigurnosti primjene u djece i adolescenata u pogledu rasta, sazrijevanja te kognitivnog i bihevioralnog razvoja.

Zbog farmaceutskog oblika lijeka *Fevarin 100 mg filmom obložene tablete*, početno doziranje i titracija doze od 25 mg u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju opsesivno-kompulzivnog poremećaja ne može se postići lomljenjem Fevarin tableta jačine 100 mg.

Primjena u starijoj populaciji

Podaci o primjeni u starijoj populaciji ne ukazuju na klinički značajne razlike vezano za doziranje u usporedbi s mlađom populacijom. Međutim, potrebna je sporija titracija doze i potreban je oprez pri određivanju doze.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

U bolesnika koji pate od bubrežne ili jetrene insuficijencije potrebno je započeti terapiju nižom dozom i pomno ih nadzirati.

Terapija fluvoksaminom rijetko je bila povezana s povećanjem jetrenih enzima, što je uglavnom bilo popraćeno kliničkim simptomima. U takvim slučajevima terapiju je potrebno prekinuti.

Simptomi ustezanja nakon prekida terapije fluvoksaminom

Simptomi ustezanja nakon prekida terapije su česti, osobito ako je prekid terapije nagao (vidjeti dio 4.8.). Štetni događaji do kojih je u kliničkim ispitivanjima došlo nakon prekida terapije zabilježeni su kod približno 12% bolesnika liječenih fluvoksaminom, što je slično učestalosti kod bolesnika koji su primali placebo. Rizik od pojave simptoma ustezanja može ovisiti o nekoliko faktora, uključujući trajanje i dozu terapije te brzinu smanjivanja doze.

Najčešće su bili prijavljeni sljedeći simptomi vezano za prekid terapije: omaglica, poremećaji osjeta (uključujući paresteziju, poremećaje vida i osjete slične strujnom udaru), poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i intenzivne snove), agitacija i anksioznost, iritabilnost, konfuzija, emocionalna nestabilnost, mučnina i/ili povraćanje i proljev, znojenje, palpitacije, glavobolja i tremor (vidjeti dio 4.8.). Općenito ti su simptomi blagi do umjereni, međutim u nekih bolesnika oni mogu biti jačeg intenziteta. Obično su se pojavljivali unutar prvih nekoliko dana nakon prekida terapije, ali je bilo vrlo malo izvješća o takvim simptomima u bolesnika koji su nehotice izostavili dozu lijeka. Općenito simptomi su samolimitirajući i obično nestaju unutar iduća dva tjedna, iako u pojedinih osoba mogu trajati i dulje (2-3 mjeseca ili više). Zbog toga se preporučuje prestanak terapije fluvoksaminom postupnim smanjivanjem doze, tijekom nekoliko tjedana ili mjeseci, a u skladu s bolesnikovim potrebama (vidjeti dio 4.2.).

Psihijatrijski poremećaji

Fluvoksamin je s oprezom potrebno primjenjivati u bolesnika s manijom/hipomanijom u anamnezi. Treba prekinuti terapiju fluvoksaminom u svakog bolesnika koji ulazi u maničnu fazu.

Akatizija/psihomotorni nemir

Primjena fluvoksamina povezuje se s razvojem akatizije, karakterizirane subjektivno neugodnim ili uznemirujućim nemirom te potrebom za kretanjem često udruženom s nemogućnošću mirnog sjedenja ili stajanja. Pojava tih događaja najvjerojatnija je tijekom prvih tjedana liječenja. U bolesnika koji razviju takve tegobe, povećanje doze može biti štetno.

Poremećaji živčanog sustava

Iako u ispitivanjima na životinjama fluvoksamin nije pokazao prokonvulzivna svojstva, preporučuje se oprez kad se propisuje bolesnicima s konvulzivnim poremećajima u anamnezi. Treba izbjegavati terapiju

fluvoksaminom u bolesnika s nestabilnom epilepsijom, a one s kontroliranom epilepsijom potrebno je pomno nadzirati. U slučaju da se napadaji pojave ili se poveća učestalost napadaja, terapiju fluvoksaminom potrebno je prekinuti.

Rijetko su prijavljeni slučajevi razvoja serotoninskog sindroma ili događaja sličnih neuroleptičnome malignom sindromu povezani s primjenom fluvoksamina, osobito kada se fluvoksamin primjenjivao u kombinaciji s drugim serotoninergičkim i/ili neuroleptičkim lijekovima ili u kombinaciji s buprenorfinom ili buprenorfin/naloksonom. Kako ti sindromi potencijalno mogu rezultirati po život prijetućim stanjima, u takvim slučajevima (karakteriziranim nizom simptoma kao što su hipertermija, rigidnost, mišićna klonulost, autonomna nestabilnost s mogućim brzim fluktuacijama vitalnih znakova, promjena mentalnog stanja što uključuje konfuziju, iritabilnost te izrazitu agitaciju koja može voditi u delirij i komu) terapija fluvoksaminom mora se prekinuti te uvesti odgovarajuća simptomatska terapija.

U iznimnim okolnostima, linezolid (antibiotik koji je reverzibilan i relativno slab neselektivni MAO inhibitor) može se dati zajedno s fluvoksaminom, uz uvjet da postoji mogućnost za pažljivo praćenje i liječenje simptoma serotoninskog sindroma te praćenje krvnog tlaka (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.). Ako se simptomi pojave, liječnik mora razmotriti prekid liječenja jednim ili s oba lijeka.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Kao i kod drugih selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), rijetko je prijavljena hiponatrijemija, koja je reverzibilna nakon prekida terapije fluvoksaminom. Moguće da su neki slučajevi uzrokovani sindromom neadekvatna izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH). Većina izvješća odnosi se na bolesnike starije dobi.

Može doći do poremećaja glikemijske kontrole (npr. hiperglikemije, hipoglikemije, smanjene tolerancije na glukozu), posebno u ranim fazama terapije. Kada se fluvoksamin daje bolesnicima s dijabetes melitusom u anamnezi, to može zahtijevati prilagodbu doze antidijabetika.

Poremećaji oka

Midrijaza je prijavljena u vezi s primjenom SSRI-a kao što je fluvoksamin. Stoga je potreban oprez kod propisivanja fluvoksamina bolesnicima s povećanim intraokularnim tlakom ili onima kod kojih postoji rizik od akutnog glaukoma uskog kuta.

Hematološki poremećaji

Kod primjene SSRI-a prijavljeni su sljedeći hematološki poremećaji: gastrointestinalno krvarenje, ginekološka krvarenja, kožna krvarenja i krvarenja na sluznicama. Savjetuje se oprez u bolesnika koji uzimaju SSRI, posebice starijih bolesnika i bolesnika koji istodobno uzimaju i lijekove za koje je poznato da utječu na funkciju trombocita (npr. atipični antipsihotici i fenotiazini, većina tricikličkih antidepresiva, acetilsalicilna kiselina, nesteroidni protuupalni lijekovi) ili lijekove koji povećavaju rizik od krvarenja te u onih bolesnika koji u anamnezi imaju poremećaje krvarenja ili predisponirajuća stanja (npr. trombocitopenija ili poremećaji koagulacije). SSRI-ji/SNRI-ji mogu povećati rizik od postpartalnog krvarenja (vidjeti dijelove 4.6, 4.8).

Srčani poremećaji

Fluvoksamin se ne smije primjenjivati istodobno s terfenadinom, astemizolom ili cisapridom jer se mogu povećati njihove koncentracije u plazmi, što može rezultirati povećanjem rizika za produljenje QT-intervalu/Torsade de Pointes.

Zbog nedostatna kliničkog iskustva potrebno je obratiti posebnu pozornost u situaciji nakon akutnog infarkta miokarda.

Dermatološki učinci

Teške kožne reakcije, neke od njih i sa smrtnim ishodom, uključujući multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, bile su povezane s primjenom fluvoksamina (vidjeti dio 4.8). Najveći rizik pojave ovih reakcija je na početku terapije. Ukoliko dođe do pojave kožnih

reakcija, primjenu fluvoksamina treba odmah prekinuti, a bolesnik se treba pažljivo pratiti.

Elektrokonvulzivna terapija

S obzirom na ograničeno kliničko iskustvo u istodobnoj primjeni fluvoksamina i elektrokonvulzivne terapije, preporučuje se oprez.

Poremećaj seksualne funkcije

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI-ovi) / inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI-ovi) mogu uzrokovati simptome poremećaja seksualne funkcije (vidjeti dio 4.8.). Postoje izvješća o dugotrajnom poremećaju seksualne funkcije gdje su se simptomi nastavili unatoč prestanku liječenja SSRI-ovima/SNRI-om.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori monoaminooksidaze (MAO)

Fluvoksamin ne smije primjenjivati zajedno s inhibitorima monoaminooksidaze (MAO), uključujući linezolid zbog rizika od serotoninskog sindroma (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Učinak fluvoksamina na oksidativni metabolizam drugih lijekova

Fluvoksamin može inhibirati metabolizam lijekova koji se metaboliziraju određenim izoenzimima citokrom P450 (CYP). Jaka inhibicija CYP1A2 i CYP2C19 pokazana je u *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima. U manjoj mjeri inhibira CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4. Lijekovi koji se uglavnom metaboliziraju pomoću tih izoenzima mogu imati više ili niže (npr. u slučaju prolijekova kao što je klopidoogrel) koncentracije djelatne tvari/metabolita u plazmi, ako se primjenjuju istodobno s fluvoksaminom. Istodobnu primjenu fluvoksamina i takvih lijekova treba započeti ili prilagoditi na niži kraj njihovog raspona doza. Potrebno je pratiti koncentracije u plazmi, djelovanje ili nuspojave kod istodobne primjene te po potrebi smanjiti doze. To je posebno važno za lijekove s uskim terapijskim indeksom.

Ramelteon

Kada se tablete s trenutnim oslobađanjem fluvoksamina od 100 mg koriste dva puta dnevno kroz 3 dana, a prije istodobne primjene pojedinačne doze ramelteona od 16 mg i tableta s trenutnim oslobađanjem fluvoksaminmaleata, AUC ramelteona se povećava za oko 190 puta, a C_{max} za oko 70 puta u usporedbi sa samostalnom primjenom ramelteona.

Lijekovi s uskim terapijskim indeksom

Istodobnu primjenu fluvoksamina s lijekovima koji imaju uzak terapijski indeks (kao što su takrin, teofilin, metadon, meksiletin, fenitoin, karbamazepin i ciklosporin), potrebno je pažljivo nadzirati ako se ti lijekovi metaboliziraju isključivo ili u kombinaciji više CYP enzima koje inhibira fluvoksamin. Ako je potrebno, preporučuje se prilagodba doza tih lijekova. Istovremena primjena pimoziida i fluvoksamina je kontraindicirana zbog uskog terapijskog indeksa pimoziida i poznatog učinka pimoziida na produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.3.).

Triciklički antidepresivi i neuroleptici

Prijavljeni su slučajevi povećanja prethodno stabilnih plazmatskih koncentracija tricikličkih antidepresiva (npr. klomipramin, imipramin, amitriptilin) i neuroleptika (npr. klozapin, olanzapin, kvetiapin), koji se uglavnom metaboliziraju pomoću citokroma P450 1A2, kada se primjenjuju zajedno s fluvoksaminom. Ako je započeto liječenje fluvoksaminom, treba uzeti u obzir smanjenje doze tih lijekova.

Benzodiazepini

Razine u plazmi benzodiazepina koji se metaboliziraju putem oksidacije (npr. triazolam, midazolam, alprazolam i diazepam) mogu biti povećane ako se istodobno primjenjuju s fluvoksaminom. U tom slučaju doze benzodiazepina treba smanjiti.

Slučajevi povećane koncentracije u plazmi

S obzirom na to da se koncentracija ropinirola u plazmi može povećati kod istodobne primjene s fluvoksaminom, odnosno postoji rizik od predoziranja, može biti potreban nadzor i smanjenje doze ropinirola tijekom primjene fluvoksamina, kao i nakon njena prestanka.

Pri istodobnoj primjeni s fluvoksaminom povećava se koncentracija propranolola u plazmi te je u takvom slučaju potrebno smanjiti dozu propranolola.

Kada se primjenjuje istodobno s fluvoksaminom, koncentracija varfarina u plazmi značajno naraste, a protrombinsko se vrijeme produljuje.

Slučajevi povećanog rizika od nuspojava

Prijavljeni su izolirani slučajevi kardiotsičnosti kada se fluvoksamin primjenjivao istodobno s tioridazinom.

Moguće je povišenje razine kofeina u plazmi tijekom istodobne primjene s fluvoksaminom. Stoga, bolesnici koji konzumiraju velike količine pića koja sadrže kofein, trebali bi smanjiti njihov unos ako uzimaju fluvoksamin, a razvili su nuspojave karakteristične za kofein (tremor, palpitacije, mučnina, nemir, nesanica).

Terfenadin, astemizol, cisaprid, sildenafil (vidjeti dio 4.4.).

Glukuronidacija

Fluvoksamin ne utječe na koncentraciju digoksina u plazmi.

Renalna ekskrecija

Fluvoksamin nema utjecaja na koncentraciju atenolola u plazmi.

Farmakodinamičke interakcije

Serotoninergički učinak fluvoksamina može se pojačati ako se kombinira s drugim serotonergičkim tvarima (uključujući tramadol, buprenorfin, buprenorfin/nalokson; triptane, linezolid, SSRI i pripravke od gospine trave) i može dovesti do stanja potencijalno opasnog po život (vidjeti također dio 4.4.).

Fluvoksamin je primjenjivan u kombinaciji s litijem u terapiji teško bolesnih, na lijekove rezistentnih bolesnika. No, čini se da litij (i možda triptofan) pojačava serotoninergičke učinke fluvoksamina. Kombinacija se mora koristiti s oprezom kod bolesnika s teškom i na lijekove rezistentnom depresijom.

Bolesnike koji uz oralne antikoagulanse uzimaju i fluvoksamin, treba pomno pratiti zbog povećanog rizika od hemoragija.

Kao i kod drugih psihotropnih lijekova, bolesnike je potrebno savjetovati da izbjegavaju alkohol tijekom uzimanja fluvoksamina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Epidemiološki podaci ukazuju na to da uporaba SSRI u trudnoći, osobito u kasnoj fazi trudnoće, može povećati rizik od perzistentne plućne hipertenzije novorođenčeta (PPHN). Rizik je zapažen na oko 5 slučajeva na 1000 trudnoća. U općoj populaciji se PPHN javlja u 1 do 2 slučajeva na 1000 trudnoća.

Reproduktivna ispitivanja toksičnosti na životinjama ukazala su na povećanje embriotoksičnosti povezano s liječenjem (embriofetalna smrt, poremećaji oka fetusa). Važnost za ljude nije poznata. Granica sigurnosti za reproduktivnu toksičnost nije poznata (vidjeti dio 5.3.).

Fevarin se ne smije koristiti u trudnoći, osim ako kliničko stanje žene zahtijeva liječenje fluvoksaminom. Opservacijski podaci upućuju na povećan rizik (manje nego dvostruk) od postpartalnog krvarenja nakon izloženosti SSRI-ju/SNRI-ju tijekom mjeseca koji prethodi rođenju (vidjeti dijelove 4.4, 4.8).

Opisani su izolirani slučajevi simptoma ustezanja kod novorođenčadi kada su majke koristile fluvoksamin na samom kraju trudnoće.

U neke novorođenčadi se nakon izloženosti SSRI-u u trećem tromjesečju mogu javiti poteškoće s hranjenjem i/ili disanjem, konvulzije, nestabilnost temperature, hipoglikemija, tremor, abnormalan tonus mišića, razdražljivost, cijanoza, iritabilnost, letargija, somnolencija, povraćanje, poteškoće spavanja i stalan plač, što može zahtijevati produljenu hospitalizaciju.

Dojenje

Fluvoksamin se u malim količinama izlučuje mlijekom. Zbog toga ga dojilje ne smiju uzimati.

Plodnost

Reproduktivna ispitivanja toksičnosti na životinjama su pokazala da Fevarin umanjuje plodnost muškaraca i žena. Granica sigurnosti za taj učinak nije utvrđena. Važnost tog nalaza za ljude nije poznata (vidjeti dio 5.3.).

Podaci dobiveni na životinjama pokazali su da fluvoksamin može utjecati na kvalitetu spermija (vidjeti dio 5.3.). Prijave na neke SSRI u ljudi pokazuju da je učinak na spermije reverzibilan. Utjecaj na ljudsku plodnost nije još uočen.

Fevarin ne smiju koristiti bolesnici koji žele začeti dijete, osim ako kliničko stanje bolesnika zahtijeva liječenje fluvoksaminom.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Fluvoksamin u dozi do 150 mg ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U zdravih dobrovoljaca nije pokazao utjecaj na psihomotorne sposobnosti upravljanja vozilima i strojevima. Ipak, zbog prijavljenih slučajeva somnolencije tijekom primjene fluvoksamina, preporučuje se oprez dok se ne odredi individualni odgovor na lijek.

4.8. Nuspojave

Nuspojave zapažene u kliničkim ispitivanjima, s niže navedenom učestalošću, često su udružene sa samom bolešću te nisu nužno posljedica terapije.

Kategorije učestalosti nuspojava: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

| Organski sustav (MedDRA) | Često | Manje često | Rijetko | Nepoznato |
|-----------------------------------|------------|--|---------|---|
| Endokrini poremećaji | | | | hiperprolaktinemija, neadekvatno izlučivanje antidiuretskog hormona |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | anoreksija | | | hiponatrijemija, smanjenje ili povećanje tjelesne težine |
| Psihijatrijski poremećaji | | halucinacija, stanje konfuzije, agresija | manija | suicidalne ideje, suicidalno ponašanje (vidjeti dio 4.4.) |

| | | | | |
|---|---|---|--------------------------|--|
| Poremećaji živčanog sustava | agitacija, nervoza, anksioznost, nesаница, somnolencija, tremor, glavobolja, omaglica | ekstrapiramidni poremećaj, ataksija | konvulzija | serotoninski sindrom, događaji slični neuroleptičkom malignom sindromu, parestezija, disgeuzija, sindrom neadekvatna izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH) (vidjeti također dio 4.4.) Psihomotorni nemir/akatzizija (vidjeti dio 4.4.) |
| Poremećaji oka | | | | midrijaza, glaukom |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | | | | poremećaj mokrenja (uključujući retenciju urina, urinarnu inkontinenciju, poliuriju, nokturiju i enurezu) |
| Srčani poremećaji | palpitacije/ tahikardija | | | |
| Krvožilni poremećaji | | (ortostatska) hipotenzija | | hemoragije (npr. gastrointestinalno krvarenje, ginekološko krvarenje, ekhimoze, purpura) |
| Poremećaji probavnog sustava | bolovi u abdomenu, konstipacija, proljev, suha usta, dispepsija, *mučnina, povraćanje | | | |
| Poremećaji jetre i žuči | | | poremećaj funkcije jetre | |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | hiperhidroza, znojenje | kožne reakcije preosjetljivosti (uključujući angioedem, osip, pruritus) | fotosenzitivne reakcije | Stevens-Johnsonov sindrom***, toksična epidermalna nekroliza***, multififormni eritem*** |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | | artralgija, mialgija | | ** prijelomi kostiju |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki | | abnormalna (odgođena) ejakulacija | galaktoreja | anorgazmija, menstrualni poremećaji (npr. amenoreja, hipomenoreja, metroragija, menoragija), postpartalno krvarenje**** |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | astenija, opće loše stanje | | | sindrom ustezanja uključujući sindrom ustezanja kod novorođenčadi (vidjeti dio 4.6.) |

* Mučnina, katkad praćena povraćanjem, najčešći je zapažen simptom udružen s terapijom fluvoksaminom. Taj popratni učinak obično slabi unutar prva dva tjedna terapije.

** Učinci klase: Epidemiološka ispitivanja, koja su većinom uključivala bolesnike od 50 godina i starije, pokazuju povećan rizik od prijeloma kostiju kod bolesnika koji uzimaju selektivne inhibitore ponovne

pohrane serotonina (SSRI) i tricikličke antidepresive. Mehanizam koji vodi do ovog rizika nije poznat.
*** Procijenjena učestalost nuspojava zabilježenih nakon stavljanja lijeka u promet; nisu primijećene u placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima
**** Ovaj je događaj prijavljen za terapijsku skupinu SSRI-ja/SNRI-ja (vidjeti dijelove 4.4, 4.6).

Slučajevi suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja zabilježeni su tijekom liječenja fluvoksaminom ili ubrzo nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4.).

Simptomi ustezanja nakon prekida terapije fluvoksaminom

Prekid terapije fluvoksaminom (osobito ako je nagao) često uzrokuje pojavu simptoma ustezanja. Najčešće prijavljene nuspojave bile su: omaglica, poremećaji osjeta (uključujući paresteziju, poremećaje vida i osjet poput strujnog udara), poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i intenzivne snove), agitacija, anksioznost, iritabilnost, konfuzija, emocionalna nestabilnost, mučnina i/ili povraćanje, proljev, znojenje, palpitacije, glavobolja i tremor. Općenito su ti simptomi blagi do umjereni i samolimitirajući, međutim, u nekih bolesnika mogu biti teži i/ili prolongirani. Zbog toga se preporučuje prestanak terapije fluvoksaminom, kada ona više nije potrebna, provesti postupnim smanjivanjem doze (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Pedijatrijska populacija

U jednom placebo kontroliranom ispitivanju u djece i adolescenata s OKP-om u trajanju od 10 tjedana, učestali štetni događaji s većom incidencijom nego kod placebo bili su: nesanica, astenija, agitacija, hiperkinezija, somnolencija i dispepsija. Ozbiljni štetni događaji tijekom ovog ispitivanja bili su: agitacija i hipomanija. Konvulzije su prijavljivane u djece i adolescenata kod primjene izvan kliničkih ispitivanja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Simptomi

Simptomi uključuju gastrointestinalne tegobe (mučnina, povraćanje i proljev), somnolenciju i omaglicu. Prijavljeni su i srčani događaji (tahikardija, bradikardija, hipotenzija), poremećaji funkcije jetre, konvulzije i koma.

Fluvoksamin ima široku granicu sigurnosti kod predoziranja. Od uvođenja fluvoksamina na tržište, smrtni slučajevi povezani s predoziranjem fluvoksaminom kada se on primjenjivao u monoterapiji, izrazito su rijetki. Najveća dokumentirana doza koju je bolesnik progutao, i nakon toga se potpuno oporavio, je 12 grama. Povremeno su zapažene mnogo ozbiljnije komplikacije u slučajevima namjernog predoziranja fluvoksaminom u kombinaciji s drugim lijekovima.

Terapija

Ne postoji specifičan antidot za fluvoksamin. U slučaju predoziranja treba, što prije nakon gutanja tableta, isprazniti želudac i provesti simptomatsku terapiju. Preporučuje se i ponovljena primjena medicinskog ugljena, ako je potrebno u kombinaciji s osmotskim laksativom. Nije vjerojatno da bi forsirana diureza ili dijaliza bile korisne.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antidepresivi, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

ATK oznaka: N06AB08

Smatra se da je mehanizam djelovanja fluvoksamina vezan uz njegovu selektivnu inhibiciju ponovne pohrane serotonina u moždanim neuronima. Utjecaj na noradrenergičke procese je minimalan. Ispitivanja o sposobnosti vezanja na receptore pokazale su da je zanemariv afinitet vezanja fluvoksamina za alfa-adrenergičke, beta-adrenergičke, histaminergičke, muskarinsko-kolinergičke, dopaminergičke i serotoninergičke receptore.

Fluvoksamin ima visoki afinitet za sigma-1 receptore, na koje u terapijskim dozama djeluje kao agonist.

U placebo kontroliranom ispitivanju na 120 bolesnika s OKP-om, u dobi između 8 i 17 godina, registrirano je statistički značajno poboljšanje u ukupnoj populaciji u korist fluvoksamina nakon 10 tjedana. Daljnja analiza podskupina pokazala je poboljšanje prema ocjenskoj ljestvici C-YBOCS u djece, a isti učinak nije uočen u adolescenata. Srednja doza bila je 158 mg, odnosno 168 mg dnevno.

Odnos doze i učinka

Nisu provedena formalna klinička ispitivanja odnosa doze i učinka fluvoksamina, međutim, kliničko iskustvo pokazalo je da povišenje doze može biti korisno za neke bolesnike.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Fluvoksamin se nakon peroralne primjene potpuno resorbira. Vršne koncentracije u plazmi postiže tijekom 3-8 sati nakon primjene. Zbog metabolizma prvog prolaza prosječna apsolutna bioraspoloživost je 53%.

Na farmakokinetiku fluvoksamina ne utječe istodobno uzimanje hrane.

Distribucija

Vezanje fluvoksamina na proteine plazme *in vitro* iznosi 80%. Volumen distribucije u ljudi je 25 l/kg.

Biotransformacija

Fluvoksamin podliježe opsežnom metabolizmu u jetri. Iako je CYP2D6 *in vitro* glavni izoenzim uključen u metabolizam fluvoksamina, koncentracije u plazmi kod slabih metabolizatora za CYP2D6 nisu mnogo više nego kod snažnih metabolizatora.

Srednje poluvrijeme eliminacije lijeka iz plazme je oko 13-15 sati nakon pojedinačne doze, a nešto dulje (17-22 sata) tijekom ponovljenog doziranja, kada se postiže stanje dinamičke ravnoteže u plazmi obično tijekom 10-14 dana.

Fluvoksamin podliježe opsežnoj transformaciji u jetri, uglavnom putem oksidacijske demetilacije, u najmanje devet metabolita koji se izlučuju bubrezima. Dva glavna metabolita pokazala su zanemarivu farmakološku aktivnost. Za druge se metabolite ne očekuje da su farmakološki aktivni. Fluvoksamin je snažan inhibitor CYP1A2 i CYP2C19. Umjerena inhibicija pokazana je za CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4.

Farmakokinetika pojedinačne doze fluvoksamina je linearna. Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže su više nego one izračunate prema podacima za pojedinačnu dozu, a taj je neproporcionalan porast izraženiji kod viših dnevnih doza.

Posebne skupine bolesnika

Farmakokinetika fluvoksamina slična je u zdravih odraslih osoba, starijih bolesnika, kao i u bolesnika s insuficijencijom bubrega. Metabolizam fluvoksamina narušen je u bolesnika s bolestima jetre.

Koncentracije fluvoksamina u stanju dinamičke ravnoteže bile su dva puta više u djece (6-11 godina),

nego u adolescenata (12-17 godina). Koncentracije u plazmi u adolescenata slične su onima u odraslih.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogenost i mutagenost

Za fluvoksamin nema dokaza o kancerogenosti ili mutagenosti.

Plodnost i reproduktivna toksičnost

Ispitivanja muške i ženske plodnosti na životinjama su pokazala da dolazi do smanjenja mogućnosti parenja, smanjenja broja spermija i indeksa plodnosti te povećanja težine jajnika na razinama višim nego za izloženost ljudi. Učinci su primijećeni kod izloženosti koja je 2 puta bila veća od izloženosti terapijskim dozama u ljudi.

Reprodukcijska ispitivanja toksičnosti na štakorima su pokazala da je fluvoksamin embriotoksičan (porast broja embriofetalnih smrti [resorpcija], poremećaja oka fetusa [naborana mrežnica], smanjenje težine fetusa i odgođena osifikacija). Učinak na težinu fetusa i osifikaciju je vjerojatno sekundaran maternalnoj toksičnosti (smanjenje težine majke i dobivanja na težini). Dodatno, u pre- i postnatalnim ispitivanjima zabilježen je porast incidencije perinatalnog mortaliteta štenadi. Granica sigurnosti za reproduktivnu toksičnost nije poznata.

Fizička i psihološka ovisnost

Potencijal zlorabe, tolerancije i fizičke ovisnosti proučavan je na životinjskom modelu primata. Nisu dobiveni dokazi koji bi upućivali na razvoj ovisnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

manitol (E421)
kukuruzni škrob
škrob, prethodno geliran
natrijev stearilfumarat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Ovojnica tablete:

hipromeloza
makrogol 6000
talk
titanijev dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

Tri godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Kutija s 15 (1x15) ili 30 (2x15) filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/Al blisterima.

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viartis Hrvatska d.o.o.
Koranska 2
10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-748870845

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Fevarin 100 mg filmom obložene tablete, 30 (2x15) filmom obloženih tableta: 02.06.2006./ 23.03.2017.
Fevarin 100 mg filmom obložene tablete, 15 (1x15) filmom obloženih tableta: 13.01.1997./23.03.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06. ožujka 2023.