

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fevarin, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancja czynna: maleinian fluwoksaminy.

Każda tabletkę zawiera 50 mg maleinianu fluwoksaminy (*Fluvoxamini maleas*).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Okrągłe, obustronnie wypukłe, podzielne, białe do prawie białych tabletki powlekane.

Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Duże zaburzenia depresyjne
- Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (ang. *obsessive-compulsive disorder*, OCD)

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Depresja

Dorośli

Zalecaną dawką jest 100 mg na dobę. Leczenie należy rozpoczynać od 50 mg lub 100 mg, podawanych w jednej dawce wieczorem. Dawkowanie powinno zostać ocenione i, w razie konieczności, skorygowane w ciągu 3 do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a następnie wtedy, kiedy jest to uzasadnione klinicznie. Chociaż możliwy jest wzrost częstości działań niepożądanych po wyższych dawkach leku, to jeśli po kilku tygodniach stosowania produktu w zalecanej dawce odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, u niektórych pacjentów może okazać się korzystne stopniowe zwiększanie dawki do maksymalnie 300 mg na dobę (patrz punkt 5.1). Dawki do 150 mg można podawać w dawce pojedynczej, najlepiej wieczorem. Zaleca się, aby całkowitą dobową dawkę większą niż 150 mg podawać w 2 lub 3 dawkach podzielonych. Dawkowanie należy dostosowywać ostrożnie, indywidualnie u każdego chorego do osiągnięcia najmniejszej skutecznej dawki.

Chorzy na depresję powinni być leczeni przez odpowiednio długi czas, przynajmniej 6 miesięcy, do czasu upewnienia się, że objawy choroby ustąpiły.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować produktu Fevarin w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Fevarin w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych w populacji pediatrycznej (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia obsesyjno - kompulsyjne

Dorośli

Zalecana dawka wynosi od 100 mg do 300 mg na dobę. Należy rozpoczynać od dawki 50 mg na dobę. Chociaż możliwy jest wzrost częstości działań niepożądanych po wyższych dawkach leku, to jeśli po kilku tygodniach stosowania produktu w zalecanej dawce odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, u niektórych pacjentów może okazać się korzystne stopniowe zwiększanie dawki do maksymalnie 300 mg na dobę (patrz punkt 5.1). Dawki do 150 mg można podawać w dawce pojedynczej, najlepiej wieczorem. Zaleca się, aby całkowitą dobową dawkę większą niż 150 mg podawać w 2 lub 3 dawkach podzielonych. Jeśli uzyskano dobrą odpowiedź terapeutyczną, leczenie można kontynuować w indywidualnie dostosowanej dawce.

Mimo braku systematycznych badań określających długość leczenia fluwoksaminą, należy wziąć pod uwagę, że OCD mają charakter przewlekły i dlatego u pacjentów z pozytywną odpowiedzią terapeutyczną warto rozważyć kontynuowanie leczenia ponad 10 tygodni. Dawkowanie należy dostosowywać ostrożnie, indywidualnie u każdego chorego do osiągnięcia najmniejszej skutecznej dawki. Zasadność dalszego leczenia należy oceniać okresowo. U pacjentów pozytywnie reagujących na farmakoterapię niektórzy klinicyści zalecają dodatkowo stosowanie psychoterapii behawioralnej. Nie wykazano skuteczności długotrwałego (ponad 24 tygodnie) leczenia OCD.

Dzieci i młodzież

Dawka początkowa dla dzieci w wieku ponad 8 lat i młodzieży to 25 mg na dobę podawana najlepiej przed snem. Dawkę można zwiększać o 25 mg co 4-7 dni przy dobrej tolerancji, aż do uzyskania skutecznej dawki. Skuteczna dawka wynosi zwykle od 50 mg do 200 mg na dobę. Maksymalna dawka u dzieci nie powinna przekraczać 200 mg na dobę. Zaleca się, aby całkowitą dawkę dobową większą niż 50 mg podawać w dwóch dawkach podzielonych. Jeśli dwie dawki podzielone nie są równe, większa dawka powinna być podana przed snem.

Objawy odstawienia obserwowane po zakończeniu przyjmowania fluwoksaminy

Należy unikać nagłego odstawienia leku. Kończąc leczenie fluwoksaminą należy zmniejszać dawkę stopniowo, przynajmniej przez okres 1 lub 2 tygodni, w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia objawów odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeśli po zmniejszeniu dawki lub zaprzestaniu leczenia wystąpią nasilone objawy odstawienia, można rozważyć powrót do poprzednio podawanej dawki. Następnie można kontynuować zmniejszanie dawki bardziej stopniowo.

Niewydolność wątroby lub nerek

U pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek należy zaczynać leczenie od małych dawek. Chorzy powinni pozostawać pod stałą kontrolą.

Sposób podawania

Tabletki Fevarin należy połykać bez rozgryzania, popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu Fevarin z tyzanidyną i inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) (patrz punkt 4.5).

Leczenie fluwoksaminą można rozpocząć:

- dwa tygodnie po odstawieniu nieodwracalnych inhibitorów MAO lub
- jeden dzień po odstawieniu odwracalnych inhibitorów MAO (np. moklobemid, linezolid).

Podawanie inhibitorów MAO można rozpoczynać najwcześniej jeden tydzień po odstawieniu produktu Fevarin.

- Produktu Fevarin nie stosować jednocześnie z pimozydem (patrz punkt 4.5).

- Produktu Fevarin nie stosować jednocześnie z ramelteonem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Samobójstwo, myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa (zachowań samobójczych). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji do czasu wystąpienia poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywana jest fluwoksamina, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy poddać ścisłej obserwacji.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia nasilone wyobrażenia samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie tych z grupy podwyższonego ryzyka.

Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Dzieci i młodzież

Fluwoksamina nie powinna być stosowana w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z wyjątkiem pacjentów z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi. Ze względu na brak doświadczenia klinicznego nie zaleca się stosowania fluwoksaminy w leczeniu depresji u dzieci. W toku prób klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójstwa i myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie, której podawano placebo. Jeśli w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych.

Ponadto brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci i młodzieży, dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Młodzi dorośli (w wieku od 18 do 24 lat)

Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne.

Populacja geriatryczna

Chociaż badania nad populacją osób w podeszłym wieku nie wykazują istotnych klinicznie różnic w porównaniu z populacją ludzi młodych, dawki u osób w podeszłym wieku należy zwiększać wolniej i zawsze z zachowaniem ostrożności.

Aktywność/niepokój psychoruchowy

Stosowanie fluwoksaminy związane było z występowaniem aktywności określanej subiektywnie jako nieprzyjemny i uciążliwy niepokój oraz potrzeba ruchu z często towarzyszącą niezdolnością

do siedzenia i stania w bezruchu. Wystąpienie tych objawów jest najbardziej prawdopodobne w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U osób, u których wystąpiły te objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Zaburzenia wątroby i nerek

Pacjenci z niewydolnością wątroby lub nerek powinni rozpoczynać leczenie od małej dawki i pozostawać pod ścisłą kontrolą.

W rzadkich przypadkach leczenie fluwoksaminą związane było ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych, na ogół z towarzyszącymi objawami klinicznymi. W takich przypadkach leczenie należy przerwać.

Zaburzenia układu nerwowego

Choć w badaniach na zwierzętach fluwoksamina nie wywoływała drgawek, zalecana jest ostrożność w przypadku stosowania leku u pacjentów z drgawkami w wywiadzie. Należy unikać podawania fluwoksaminy u pacjentów z niestabilną padaczką, a pacjenci z kontrolowanymi napadami powinni być starannie monitorowani. Leczenie fluwoksaminą należy przerwać, jeśli wystąpią napady padaczkowe lub zwiększy się ich częstota.

W rzadkich przypadkach opisywano występowanie zdarzeń przypominających zespół serotoninowy lub złośliwy zespół neuroleptyczny w związku z zastosowaniem fluwoksaminy, zwłaszcza w połączeniu z innymi lekami serotonergicznymi i (lub) neuroleptycznymi lub w połączeniu z buprenorfiną lub buprenorfiną z naloksonem. Ponieważ zespoły te mogą stanowić zagrożenie życia, leczenie fluwoksaminą należy przerwać w razie wystąpienia opisanych zdarzeń (charakteryzujących się zespołem objawów, takich jak: hipertermia, sztywność mięśni, mioklonia, niestabilność układu autonomicznego z możliwością szybkich wahań parametrów czynności życiowych, zmiany stanu psychicznego obejmujące splątanie, drażliwość, krańcowe pobudzenie przechodzące w majaczenie i śpiączkę) oraz zastosować podtrzymujące leczenie objawowe.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Podobnie jak w przypadku innych selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), istnieją rzadkie doniesienia o hiponatremii ustępującej po odstawieniu fluwoksaminy. Niektóre przypadki mogły być związane z nieprawidłowym wydzielaniem hormonu antydiuretycznego. Większość doniesień dotyczyła pacjentów w podeszłym wieku.

Możliwe są zaburzenia stężenia glukozy we krwi (tj. hiperglikemia, hipoglikemia, zmniejszona tolerancja glukozy), zwłaszcza we wczesnym etapie leczenia. W przypadku podawania fluwoksaminy pacjentom z cukrzycą może zachodzić konieczność dostosowania dawki leków przeciwcukrzycowych.

Najczęściej obserwowanym objawem niepożądanym związanym z leczeniem fluwoksaminą są nudności, czasami również wymioty. To działanie niepożądane zwykle zmniejsza się w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia.

Zaburzenia oka

Odnotowano rozszerzenie źrenic w związku ze stosowaniem SSRI takich jak fluwoksamina. Z tego powodu należy zachować ostrożność przy stosowaniu fluwoksaminy u pacjentów ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym oraz z ryzykiem ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania.

Zaburzenia hematologiczne

Podczas stosowania leków z grupy SSRI opisywano nieprawidłowe krwawienia w obrębie skóry, takie jak wybroczyny i plamica, a także inne krwawienia, takie jak krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawienia ginekologiczne. Leki z grupy SSRI i SNRI (ang. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI) mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku poporodowego (patrz punkty 4.6 i 4.8). U pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI należy zachować ostrożność, zwłaszcza u

pacjentów w podeszłym wieku oraz stosujących równocześnie leki wpływające na czynność płytek krwi (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne lub pochodne fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD), kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)) lub leki zwiększające ryzyko krwawień oraz w przypadku występowania krwawień w wywiadzie i stanów predysponujących do krwawień (np. trombocytopenia i zaburzenia krzepliwości).

Zaburzenia serca

Fluwoksaminy nie należy stosować w skojarzeniu z terfenadyną, astemizolem lub cyzaprydem, co może zwiększać ich stężenia w osoczu, prowadząc do wzrostu ryzyka wydłużenia odstępu QT i zaburzeń rytmu typu *torsades de pointes*.

Fluwoksamina może spowodować nieznaczne spowolnienie tętna (2-6 uderzeń na minutę).

Wpływ na skórę

W związku ze stosowaniem fluwoksaminy zgłaszano ciężkie skórne działania niepożądane, niektóre zakończone zgonem, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (patrz punkt 4.8). Największe ryzyko tych działań niepożądanych występuje na początku leczenia. Jeśli wystąpią reakcje skórne należy natychmiast zaprzestać podawania fluwoksaminy i uważnie monitorować stan pacjenta.

Terapia elektrowstrząsowa (ang. *electroconvulsive therapy*, ECT)

Z uwagi na ograniczone doświadczenie kliniczne zaleca się ostrożność podczas równoczesnego stosowania fluwoksaminy i ECT.

Objawy odstawienia

Możliwe jest wystąpienie objawów odstawienia po zaprzestaniu leczenia fluwoksaminą chociaż dostępne dane z badań przedklinicznych i klinicznych nie wskazują, że leczenie to prowadzi do uzależnienia.

Najczęściej zgłaszanymi objawami związanymi z odstawieniem produktu są: zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje, zaburzenia widzenia, uczucie wstrząsu elektrycznego), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia senné), pobudzenie, drażliwość, splątanie, niestabilność emocjonalna, bóle głowy, nudności i (lub) wymioty, biegunka, nadmierne pocenie się, kołatanie serca, drżenie i lęk (patrz punkt 4.8). Zwykle objawy te są łagodne do umiarkowanych z tendencją do samoograniczenia, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i przedłużać się. Objawy pojawiają się zwykle w ciągu kilku pierwszych dni po zakończeniu leczenia. Z tego powodu zaleca się, aby kończąc leczenie fluwoksaminą zmniejszać dawkę stopniowo w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.2).

Mania/hipomania

Fluwoksaminę należy stosować z ostrożnością u pacjentów z manią/hipomanią w wywiadzie. Należy przerwać podawanie fluwoksaminy, jeśli pacjent wejdzie w fazę manii.

Zaburzenia czynności seksualnych

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) mogą spowodować wystąpienie objawów zaburzeń czynności seksualnych (patrz punkt 4.8). Zgłaszano przypadki długotrwałych zaburzeń czynności seksualnych, w których objawy utrzymywały się pomimo przerwania stosowania SSRI.

Informacja dotycząca substancji pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminoooksydazy

Fluwoksamina nie powinna być stosowana w skojarzeniu z inhibitorami MAO, w tym z linezolidem, z powodu ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego (patrz także punkt 4.3).

Wpływ fluwoksaminy na metabolizm oksydacyjny innych leków

Fluwoksamina może hamować metabolizm leków metabolizowanych przez pewne izoenzymy cytochromu P450 (CYP). W badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazała silne hamowanie CYP1A2 i CYP2C19. W mniejszym stopniu hamowane są CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4.

Substancje czynne i (lub) metabolity leków metabolizowanych w znacznym stopniu przez te izoenzymy mogą osiągać wyższe lub niższe (np. w przypadku produktów takich jak kłopidogrel) stężenia w osoczu podczas jednoczesnego stosowania fluwoksaminy. W wypadku równoczesnego stosowania fluwoksaminy dawki tych leków należy odpowiednio dostosować. Należy monitorować stężenie w osoczu, efekt terapeutyczny oraz działania niepożądane skojarzenia leków i w razie potrzeby zmniejszyć ich dawki. Jest to szczególnie istotne w przypadku leków o wąskim przedziale terapeutycznym.

Ramelteon

Gdy stosowano tabletki o natychmiastowym uwalnianiu zawierające 100 mg maleinianu fluwoksaminy dwa razy dziennie przez trzy dni przed podaniem pojedynczej dawki 16 mg ramelteonu i tabletek o natychmiastowym uwalnianiu zawierających maleinian fluwoksaminy, AUC dla ramelteonu zwiększyło się około 190-krotnie, a C_{max} zwiększyło się około 70-krotnie w porównaniu do wartości stwierdzanych po przyjmowaniu samego ramelteonu.

Substancje o wąskim przedziale terapeutycznym

W przypadku równoczesnego stosowania fluwoksaminy i innych leków o wąskim przedziale terapeutycznym (takich jak takryna, teofilina, metadon, meksyletyna, fenytoina, karbamazepina i cyklosporyna) pacjenci powinni być starannie monitorowani, ponieważ leki te są metabolizowane wyłącznie przez izoenzymy hamowane przez fluwoksaminę lub kombinację tych izoenzymów. W razie konieczności zalecana jest zmiana dawkowania tych leków.

Ze względu na wąski indeks terapeutyczny pimozydu i jego znany wpływ na wydłużanie odstępu QT, jednoczesne stosowanie pimozydu i fluwoksaminy jest przeciwwskazane – patrz punkt 4.3.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i neuroleptyki

W przypadku jednoczesnego stosowania fluwoksaminy odnotowano zwiększenie ustabilizowanych wcześniej stężeń w osoczu tych spośród trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (tj. klomipraminy, imipraminy, amitryptyliny) i neuroleptyków (tj. klozapiny, olanzapiny, kwetiapiny), które są w znaczącym stopniu metabolizowane przez izoenzym 1A2 układu cytochromu P450. Po rozpoczęciu leczenia fluwoksaminą należy rozważyć zmniejszenie dawki tych leków.

Benzodiazepiny

Stężenie w osoczu benzodiazepin o metabolizmie oksydacyjnym (np. triazolam, midazolam, alprazolam i diazepam) wydaje się zwiększać w przypadku jednoczesnego stosowania z fluwoksaminą. Należy zmniejszyć dawki tych benzodiazepin w trakcie równoczesnego stosowania z fluwoksaminą.

Przypadki zwiększenia stężenia w osoczu

Z uwagi na możliwość zwiększenia stężenia ropinirolu w osoczu i większego ryzyka przedawkowania w przypadku jednoczesnego stosowania fluwoksaminy, może zachodzić konieczność kontrolowania stanu pacjenta i zmniejszenia dawki ropinirolu podczas leczenia fluwoksaminą i po jej odstawieniu. Ponieważ stężenie w osoczu propranololu zwiększa się przy równoczesnym stosowaniu z fluwoksaminą może być konieczne zmniejszenie dawki propranololu.

Podczas równoczesnego stosowania z fluwoksaminą, stężenie warfaryny w osoczu było znacząco zwiększone, a czas protrombinowy wydłużony.

Przypadki zwiększenia występowania działań niepożądanych

Podczas równoczesnego stosowania tiorydazyny z fluwoksaminą odnotowano pojedyncze przypadki kardiotoksyczności.

Stężenia kofeiny w osoczu mogą się zwiększać w przypadku jednoczesnego stosowania fluwoksaminy. Dlatego pacjenci spożywający duże ilości napojów zawierających kofeinę powinni zmniejszyć ich spożycie, jeśli stosują fluwoksaminę i wystąpią u nich działania niepożądane zależne od kofeiny (takie jak: drżenie, kołatanie serca, nudności, niepokój, bezsenność).

Terfenadyna, astemizol, cyzapryd, sildenafil: patrz także punkt 4.4.

Sprzężanie z kwasem glukuronowym

Fluwoksamina nie wpływa na stężenie digoksyny w osoczu.

Wydalanie przez nerki

Fluwoksamina nie wpływa na stężenie atenololu w osoczu.

Interakcje farmakodynamiczne

Działanie serotonergiczne fluwoksaminy może się nasilać, jeżeli jest ona stosowana w skojarzeniu z innymi lekami serotonergicznymi (w tym tramadolem, buprenorfiną, buprenorfiną z naloksonem, tryptanami, lekami z grupy SSRI i preparatami dziurawca) i może spowodować stan potencjalnie zagrażający życiu (patrz także punkt 4.4).

Fluwoksamina była stosowana w skojarzeniu z litem w leczeniu ciężko chorych pacjentów niereagujących na leki. Należy jednak pamiętać, że lit (i prawdopodobnie tryptofan) nasila działanie serotonergiczne fluwoksaminy. Skojarzenie tych leków należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężką, lekooporną depresją.

U pacjentów leczonych jednocześnie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi i fluwoksaminą ryzyko krwotoku może być zwiększone, dlatego pacjenci tacy powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą.

Podobnie jak w przypadku innych leków psychotropowych, pacjentom należy zalecić unikanie spożywania alkoholu podczas stosowania fluwoksaminy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) w ciąży, zwłaszcza w późnej ciąży, może zwiększać ryzyko przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka (ang. *persistent pulmonary hypertension of the newborn*, PPHN). Obserwowane ryzyko wynosiło około 5 przypadków na 1000 ciąż. W ogólnej populacji występuje 1 do 2 przypadków PPHN na 1000 ciąż.

Nie należy stosować produktu Fevarin w czasie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia fluwoksaminą.

Opisano pojedyncze przypadki objawów odstawienia u noworodka w wyniku stosowania przez matkę fluwoksaminy w końcowym okresie ciąży.

U noworodków, narażonych na działanie leków z grupy SSRI w trzecim trymestrze ciąży, wystąpiły trudności z karmieniem i (lub) oddychaniem, napady padaczkowe, niestabilność temperatury ciała, hipoglikemia, drżenia, nieprawidłowe napięcie mięśni, drżączka ze zdenerwowania, sinica,

zdenerwowanie, ospałość, senność, wymioty, problemy ze snem i ciągły płacz. Zaburzenia te mogą wymagać przedłużenia hospitalizacji.

Dane obserwacyjne wskazują na występowanie zwiększonego (mniej niż dwukrotnie) ryzyka krwotoku poporodowego po narażeniu na działanie leków z grupy SSRI lub SNRI w ciągu miesiąca przed porodem (patrz punkty 4.6 i 4.8).

Karmienie piersią

Fluwoksamina jest wydzielana w niewielkich ilościach do mleka kobiecego, dlatego lek nie powinien być stosowany u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Badania dotyczące toksycznego wpływu na rozrodczość u zwierząt wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję samców i samic.

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że fluwoksamina może wpływać na jakość nasienia (patrz punkt 5.3). Z opisów przypadków stosowania u ludzi niektórych leków z grupy SSRI wynika, że wpływ na jakość nasienia jest przemijający. Dotychczas nie zaobserwowano wpływu na płodność u ludzi.

Nie należy stosować produktu Fevarin u osób planujących ciążę, chyba że stan kliniczny pacjentki lub pacjenta wymaga leczenia fluwoksaminą.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Fluwoksamina w dawkach do 150 mg nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. U zdrowych ochotników lek nie wykazywał wpływu na sprawność psychoruchową związaną z prowadzeniem pojazdów i obsługą maszyn. Ponieważ podczas leczenia fluwoksaminą może występować nadmierna senność, należy zachować ostrożność do momentu ustalenia indywidualnej reakcji na lek.

4.8 Działania niepożądane

Zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych z częstością podaną poniżej, są często związane z chorobą i nie muszą mieć związku z leczeniem.

Oszacowana częstość: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

System klasyfikacji narządowej MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne				Hiperprolaktynemia, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Anoreksja			Hiponatremia, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne		Omamy, dezorientacja, agresja	Mania	Myśli samobójcze, zachowania samobójcze

Zaburzenia układu nerwowego	Pobudzenie psychoruchowe, nerwowość, lęk, bezsenność, senność, drżenie, ból głowy, zawroty głowy	Zaburzenia pozapiramidowe, ataksja	Drgawki	Zespół serotoninowy, zdarzenia przypominające złośliwy zespół neuroleptyczny, akatyzja/niepokój psychoruchowy, parestezje, zaburzenia smaku
Zaburzenia oka				Jaskra, rozszerzenie źrenic
Zaburzenia serca	Kołatanie serca, tachykardia			
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie ortostatyczne		Objawy krwotoczne (tj. krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawienia ginekologiczne, wybroczyny, plamica)
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, zaparcie, biegunka, suchość w ustach, niestrawność, nudności wymioty			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zaburzenia czynności wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierne pocenie się	Skórne reakcje nadwrażliwości (w tym obrzęk naczyńoruchowy wysypka, świąd)	Nadwrażliwość na światło	Zespół Stevensa-Johnsona**/Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka**, rumień wielopostaciowy**
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości		Bóle stawów, bóle mięśni		Złamania kości*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Zaburzenia oddawania moczu (włączając w to zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu, częstomocz, oddawanie moczu w nocy i mimowolne oddawanie moczu)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Nieprawidłowy (opóźniony) wytrysk	Mlekotok	Anorgazmia, zaburzenia miesiączkowania (takie jak brak

				miesiączki, skąpe miesiączki, krwotok maciczny, krwotok miesiączkowy), krwotok poporodowy***
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, złe samopoczucie			Zespół odstawienia, włączając zespół odstawienia u noworodka

* Badania epidemiologiczne, przeprowadzone głównie u pacjentów w wieku 50 lat i starszych wykazały zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów przyjmujących SSRI i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (ang. *tricyclic antidepressants*, TCA). Mechanizm prowadzący do tego ryzyka jest nieznan.

**Szacowana częstość na podstawie zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu, nie obserwowane w czasie badań klinicznych kontrolowanych placebo.

***Zdarzenie to zgłaszano dla grupy leków SSRI i SNRI (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Objawy odstawienia po zaprzestaniu stosowania fluwoksaminy

Zaprzestanie leczenia fluwoksaminą (zwłaszcza nagłe zakończenie leczenia) często prowadzi do wystąpienia objawów odstawienia. Z tego powodu w przypadku gdy leczenie fluwoksaminą nie jest dłużej konieczne, zaleca się zakończenie jej podawania poprzez stopniowe zmniejszanie dawki (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, fax: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy obejmują dolegliwości żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty i biegunka), senność i zawroty głowy. Opisywane były również zdarzenia dotyczące serca (tachykardia, bradykardia, niedociśnienie), zaburzenia czynności wątroby, drgawki i śpiączka.

Fluwoksamina charakteryzuje się dużym marginesem bezpieczeństwa w razie przedawkowania. Od momentu wprowadzenia do obrotu doniesienia o zgonach przypisywanych przedawkowaniu samej fluwoksaminy były niezwykle rzadkie. Największa udokumentowana dawka fluwoksaminy użyta przez pacjenta wynosiła 12 gramów. Pacjent ten całkowicie powrócił do zdrowia. Poważniejsze powikłania obserwowano po zamierzonym przedawkowaniu fluwoksaminy w połączeniu z innymi lekami.

Leczenie

Nie ma swoistej odtrutki na fluwoksaminę. W razie przedawkowania należy opróżnić żołądek możliwie najszybciej po przyjęciu tabletek i zastosować leczenie objawowe. Zaleca się również wielokrotne podawanie węgla aktywowanego, w razie konieczności razem z osmotycznym środkiem przeczyszczającym. Wymuszona diureza lub dializa przeważnie nie odnosi skutku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny

Kod ATC: N06AB08

Uważa się, że mechanizm działania fluwoksaminy jest związany z hamowaniem wychwytu zwrotnego serotoniny w neuronach mózgu. Występuje minimalne oddziaływanie z procesami noradrenergicznymi. Badania nad powinowactwem receptorowym wykazały, że fluwoksamina ma nieznaczną zdolność wiązania z receptorami alfa-adrenergicznymi, beta-adrenergicznymi, histaminergicznymi, muskarynowymi w układzie cholinergicznym, dopaminergicznymi i serotonergicznymi.

Fluwoksamina ma wysokie powinowactwo do receptorów sigma-1, na które działa agonistycznie w dawkach terapeutycznych.

W badaniu kontrolowanym placebo, z udziałem 120 pacjentów z OCD, w wieku pomiędzy 8 a 17 lat, obserwowano statystycznie znamienne poprawę w całkowitej populacji przyjmującej fluwoksaminę przez 10 tygodni. Dalsza analiza podgrup wykazała poprawę, mierzoną skalą C-YBOCS u dzieci, przy braku obserwowanego efektu u młodzieży. Średnia dawka wynosiła odpowiednio 158 mg i 168 mg na dobę.

Odpowiedź na dawkę

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych dotyczących odpowiedzi na dawkę fluwoksaminy. Jednakże doświadczenie kliniczne wskazuje, że stopniowe zwiększanie dawki może być korzystne u niektórych pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Fluwoksamina wchłania się całkowicie po podaniu doustnym. Maksymalne stężenia w osoczu występują w ciągu 3-8 godzin po podaniu. Średnia całkowita biodostępność wynosi 53% z uwagi na procesy metaboliczne podczas pierwszego przejścia przez wątrobę.

Jednoczesne spożycie pokarmu nie wpływa na farmakokinetykę fluwoksaminy.

Dystrybucja

Wiązanie fluwoksaminy z białkami osocza w warunkach *in vitro* wynosi 80%. Objętość dystrybucji u ludzi wynosi 25 l/kg.

Metabolizm

Fluwoksamina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Choć w warunkach *in vitro* głównym izoenzymem odpowiadającym za metabolizm fluwoksaminy jest CYP2D6, to jednak stężenia w osoczu u osób, u których tempo metabolizmu z udziałem CYP2D6 jest powolne, są niewiele większe niż u osób charakteryzujących się intensywnym metabolizmem.

Średni okres półtrwania w osoczu wynosi około 13-15 godzin po podaniu pojedynczej dawki i jest nieco dłuższy (17-22 godzin) w przypadku wielokrotnego dawkowania. Na ogół stężenia w osoczu osiągają stan stacjonarny w ciągu 10-14 dni.

Fluwoksamina ulega intensywnej biotransformacji w wątrobie, głównie poprzez oksydacyjną demetylację. W wyniku tego powstaje co najmniej dziewięć metabolitów, które są wydalane przez nerki. Dwa główne metabolity wykazują minimalną aktywność farmakologiczną. Nie jest spodziewana aktywność farmakologiczna pozostałych metabolitów. Fluwoksamina jest silnym inhibitorem CYP1A2 i CYP2C19. Wykazuje umiarkowanie silną inhibicję CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4.

Fluwoksamina wykazuje liniową farmakokinetykę po podaniu pojedynczej dawki. Stężenia w stanie równowagi są większe niż stężenia wyliczone na podstawie danych dotyczących pojedynczej dawki i nieproporcjonalnie rosną po podaniu większych dawek dobowych.

Szczególne grupy pacjentów

Farmakokinetyka fluwoksaminy jest podobna u zdrowych osób dorosłych, osób w podeszłym wieku i pacjentów z niewydolnością nerek. Metabolizm fluwoksaminy jest zaburzony u pacjentów z chorobami wątroby.

Stężenia fluwoksaminy w osoczu w stanie równowagi były dwukrotnie większe u dzieci (w wieku 6-11 lat) niż u młodzieży (w wieku 12-17 lat). Stężenia w osoczu u młodzieży są zbliżone do wartości występujących u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość i mutagenność

Nie wykazano działania rakotwórczego i mutagennego fluwoksaminy.

Szkodliwy wpływ na płodność i rozrodczość

Badania dotyczące rozrodczości u zwierząt wykazały zmniejszenie płodności, zwiększenie śmiertelności płodów i zmniejszenie masy ciała płodów. Wpływ taki obserwowano po dawkach przekraczających dwukrotnie zalecaną dawkę maksymalną dla ludzi. Dodatkowo obserwowano wzrost śmiertelności okołoporodowej szceniąt w badaniach prenatalnych i po urodzeniu.

Badania na zwierzętach dotyczące płodności wykazały mniejszą wydajność krycia, zmniejszenie liczby plemników i wskaźnika płodności po narażeniu przekraczającym ekspozycję uzyskiwaną u ludzi.

Uzależnienie fizyczne i psychiczne

Możliwość nadużywania, tolerancji i uzależnienia fizycznego badano na modelu zwierzęcym u naczelnych. Nie stwierdzono danych świadczących o rozwoju uzależnienia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol

Skrobia kukurydziana

Skrobia żelowana

Sodu stearylofumarat

Krzemionka koloidalna bezwodna

Skład otoczki: hypromeloza, Makrogol 6000, talk, tytanu dwutlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 30 lub 60 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/3477

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.10.1994 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.05.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06/2021