

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fevarin 50 mg potahované tablety
Fevarin 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: fluvoxamini hydrogenomaleas

Fevarin 50 mg obsahuje fluvoxamini hydrogenomaleas 50 mg v jedné potahované tabletě.
Fevarin 100 mg obsahuje fluvoxamini hydrogenomaleas 100 mg v jedné potahované tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Fevarin 50 mg: kulaté, bikonvexní, dělené, bílé potahované tablety pro perorální podání, označené na jedné straně „291“ z obou stran půlicí rýhy.
Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Fevarin 100 mg: oválné, bikonvexní, dělené, bílé potahované tablety pro perorální podání, označené na jedné straně „313“ z obou stran půlicí rýhy.
Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Depresivní epizody.
Obsedantně kompulzivní porucha (OCD - obsessive-compulsive disorder).

4.2 Dávkování a způsob podání

Depresivní epizody:

Doporučená úvodní dávka je 50 nebo 100 mg, podaná jednorázově večer. Doporučuje se zvyšovat dávku postupně až do dosažení účinné dávky. Účinná dávka je obvykle 100 mg denně a má být upravena podle individuální odpovědi pacienta. Byly podávány dávky až 300 mg denně. Dávky nad 150 mg mají být podávány rozděleně.

Léčba má trvat nejméně 6 měsíců po překonání depresivní epizody.

Pro prevenci opakování depresivní epizody je doporučena pravidelná jednotlivá dávka 100 mg fluvoxaminu denně.

Obsedantně kompulzivní porucha:

Doporučená počáteční dávka je 50 mg denně po dobu 3 až 4 dnů. Účinná dávka obvykle leží mezi 100 a 300 mg za den. Dávka se má zvyšovat postupně, až do dosažení účinné dávky, nejvýše však 300 mg denně pro dospělé a 200 mg pro děti od 8 let a dospívající.

Dávky do 150 mg mohou být podávány jako jediná dávka, nejlépe večer. Denní dávku vyšší než 150 mg je vhodné rozdělit na 2-3 dílčí dávky.

Je-li dosaženo dobré terapeutické odpovědi, lze pokračovat v dávce odpovídající individuální potřebě. Není-li dosaženo zlepšení do 10 týdnů, pak je třeba léčbu fluvoxaminem přehodnotit. U pacientů, kteří na fluvoxamin dobře reagují, lze v podávání pokračovat i po 10 týdnech – obsedantně kompulzivní symptomy jsou chronické a dosavadní studie nezodpověděly otázku, jak dlouho má být fluvoxamin podáván. Úprava dávkování se má provádět pečlivě podle individuálních potřeb pacienta, aby byla udržena co nejvyšší účinná dávka.

Potřeba další léčby má být pravidelně přehodnocována. U pacientů s dobrou farmakologickou odpovědí lze zvážit současnou behaviorální psychoterapii.

Příznaky z vysazení pozorované při ukončení léčby fluvoxaminem

Je třeba se vyvarovat náhlého vysazení léčby. Při ukončování léčby fluvoxaminem má být dávka postupně snižována během nejméně jednoho až dvou týdnů, aby se snížilo riziko reakcí z vysazení (viz bod 4.4 a 4.8). Pokud se při snižování dávky nebo při přerušení podávání objeví netolerovatelné nežádoucí účinky, má být zváženo obnovení dříve předepisované dávky. Následně může lékař pokračovat ve snižování dávky, avšak pomaleji.

Jaterní nebo renální insuficience

Pacienti s jaterní či renální insuficiencí mají dostat nízkou úvodní dávku a mají být pečlivě monitorováni.

Způsob podání

Tablety fluvoxaminu se zapíjejí vodou a nemají se kousat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo jakoukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Podávání Fevarinu je kontraindikováno v kombinaci s tizanidinem a inhibitory monoaminoxidázy (MAO) (viz bod 4.5).

Podávání fluvoxaminu lze začít:

- dva týdny po vysazení ireverzibilního IMAO nebo
- následující den po vysazení reverzibilního IMAO (např. moklobemidu, linezolidu).

Mezi vysazením fluvoxaminu a započítím léčby jakýmkoli IMAO má uplynout nejméně jeden týden.

Tablety fluvoxaminu s okamžitým uvolňováním se nesmí užívat v kombinaci s ramelteonem (viz bod 4.5).

Fluvoxamin nesmí být užíván v kombinaci s pimozidem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sebevražda / myšlenky na sebevraždu nebo klinické zhoršení

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem myšlenek na sebevraždu, sebepoškození a sebevraždy (příhody spojené se sebevraždou). Toto riziko přetrvává, dokud se nedosáhne významné remise onemocnění. Protože se zlepšení nemusí objevit během několika prvních nebo i více týdnů léčby, pacient by měl být pečlivě sledován, dokud zlepšení nenastane. Je obecnou klinickou zkušeností, že riziko sebevraždy se může v časných stádiích zotavování zvyšovat.

Další psychiatrická onemocnění, u nichž je fluvoxamin předepisován, mohou být rovněž spojena se zvýšeným rizikem příhod spojených se sebevraždou. Tato onemocnění mohou navíc probíhat současně s depresivní epizodou. Proto při léčbě pacientů s jinými psychiatrickými onemocněními mají být tito pacienti pečlivě monitorováni.

Je známo, že pacienti s anamnézou příhod spojených se sebevraždou nebo ti, kteří před zahájením léčby vykazují vysoký stupeň sebevražedné představitosti, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a měli by být během léčby pečlivě sledováni. Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko, by měli být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) by měli být upozorněni, že je nutné sledovat jakékoli příznaky klinického zhoršení, sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn v chování a ihned vyhledat lékařskou pomoc, pokud jsou tyto projevy přítomny.

Pediatriká populace

Fluvoxamin by neměl být použit k terapii dětí a dospívajících do 18 let vyjma pacientů s obsedantně kompulzivní poruchou. Pro nedostatek klinických zkušeností nelze zatím doporučit podávání fluvoxaminu dětem k léčbě deprese. Sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a hostilita (převážně agresivita, protichůdné chování a hněv) byly v klinických studiích častěji pozorovány u dětí a dospívajících léčených antidepresivou v porovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem. Nicméně jestliže je rozhodnutí o léčbě založeno na klinické potřebě, pak by pacient měl být pečlivě sledován pro výskyt sebevražedných symptomů.

Navíc nejsou k dispozici dostačující údaje o dlouhodobé bezpečnosti použití u dětí a dospívajících týkající se růstu, dospívání a rozvoje kognitivních a behaviorálních funkcí.

Mladí dospělí pacienti (ve věku 18 až 25 let)

Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií s antidepresivou u dospělých pacientů s psychiatrickými onemocněními ukázala zvýšené riziko sebevražedného chování při použití antidepresiv ve srovnání s placebem u pacientů mladších 25 let.

Geriatrická populace

Údaje získané od starších pacientů nenaznačují, že by při normálních denních dávkách docházelo ve srovnání s mladšími pacienty k nějakým klinicky významným rozdílům. Zvyšování dávky by však mělo být pomalejší a dávkování by mělo být vždy voleno opatrně.

Akatizie / psychomotorický neklid

Používání fluvoxaminu je spojováno s rozvojem akatizie, charakterizované subjektivně nepříjemným nebo obtěžujícím neklidem a potřebou pohybu, často spojeného s neschopností delší dobu sedět nebo stát. Větší pravděpodobnost výskytu je během několika prvních týdnů léčby. Pacientům, u kterých se vyvinuly tyto příznaky, může být škodlivé zvyšovat dávku.

Zhoršení funkce jater a ledvin

Pacienti s insuficiencí jater nebo ledvin by měli dostávat nízkou úvodní dávku a měli by být pečlivě monitorováni.

Léčba fluvoxaminem je vzácně spojována se zvýšením jaterních enzymů, provázeným obvykle klinickými příznaky. V těchto případech by léčba měla být ukončena.

Poruchy nervového systému

Ačkoliv neměl fluvoxamin ve studiích se zvířaty žádný potenciál k vyvolávání křečí, při podávání pacientům s anamnézou konvulzivního onemocnění je doporučena opatrnost. Je třeba se vyvarovat podávání fluvoxaminu nemocným s nestabilní epilepsií a nemocné s kontrolovanou epilepsií je třeba pečlivě monitorovat. Pokud se u pacienta objeví epileptické záchvaty nebo pokud se frekvence jejich výskytu zvýší, je nutno léčbu přerušit.

Vzácně byl v souvislosti s léčbou fluvoxaminem, zvláště pak byl-li fluvoxamin podáván v kombinaci s dalšími serotonergními a/nebo neuroleptickými léčivými přípravky nebo v kombinaci s buprenorfinem nebo s kombinací buprenorfin/naloxon, popsán rozvoj serotoninového syndromu nebo příhod podobných malignímu neuroleptickému syndromu. Tyto syndromy mohou vést k potenciálně život ohrožujícímu stavu a vyskytnou-li se u pacienta, má být léčba fluvoxaminem přerušena a zahájena podpůrná symptomatická léčba. Jsou charakterizovány kombinací následujících příznaků: hypertermie, rigidita, myoklonus, autonomní nestabilita s možným rychlým kolísáním vitálních funkcí a změny duševního stavu zahrnující zmatenost, podrážděnost, extrémní agitovanost, které mohou vyústit až v delirium a koma.

Metabolické a nutriční poruchy

Stejně jako u jiných SSRI, byla vzácně hlášena hyponatremie, která byla reverzibilní po přerušení léčby fluvoxaminem. Některé případy byly pravděpodobně důsledkem syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). Většina případů byla hlášena u starších pacientů.

Může být narušena kontrola glykémie (to je hyperglykémie, hypoglykémie, snížená tolerance glukosy), a to zvláště v časných stádiích léčby. Při podávání fluvoxaminu pacientům s anamnézou diabetes mellitus může být potřeba upravit dávky antidiabetických léčiv.

Nejčastěji pozorovaným příznakem při léčbě fluvoxaminem je nauzea, někdy spojená se zvracením. Tento nežádoucí účinek obvykle během prvních dvou týdnů léčby ustupuje.

Oční poruchy

Ve spojitosti s SSRI, jako je fluvoxamin, byla hlášena mydriáza. Proto je třeba opatrnosti při předepisování fluvoxaminu pacientům se zvýšeným nitroočním tlakem nebo u těch, u nichž existuje zvýšené riziko akutního glaukomu s úzkým úhlem.

Hematologické poruchy

Při léčbě SSRI byly hlášeny následující hemoragické poruchy: gastrointestinální krvácení, gynekologické krvácení a další kožní a slizniční krvácení. SSRI/SNRI mohou zvýšit riziko poporodního krvácení (viz body 4.6 a 4.8).

U pacientů užívajících SSRI se doporučuje opatrnost, zvláště u starších pacientů a u pacientů, kteří současně užívají přípravky ovlivňující funkci krevních destiček (např. atypická antipsychotika a fenothiaziny, většina tricyklických antidepresiv, kyselina acetylsalicylová, nesteroidní antirevmatika) nebo léky, které zvyšují riziko krvácení a také u pacientů s anamnézou poruch krvácení a u pacientů s predispozicí k nim (např. trombocytopenie nebo poruchy koagulace).

Srdeční poruchy

Fluvoxamin nemá být podáván současně s terfenadinem, astemizolem nebo cisapridem, protože může dojít ke zvýšení plazmatických koncentrací těchto látek a ke zvýšení rizika prodloužení intervalu QT/torsade de pointes.

Elektrokonvulzivní léčba

Vzhledem k omezeným klinickým zkušenostem se současným podáváním fluvoxaminu a elektrokonvulzivní terapií je doporučena opatrnost.

Závažné kožní reakce

Ve vztahu k léčbě fluvoxaminem byly hlášeny závažné kožní reakce, z nichž některé byly fatální, včetně erythema multiforme, Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy (viz bod 4.8). Těmito reakcemi jsou nejvíce ohroženi pacienti na počátku léčby. V případě výskytu kožních reakcí má být léčba fluvoxaminem ihned přerušena a doporučuje se pečlivé sledování pacienta.

Příznaky z vysazení

Je možné, že se při ukončení léčby fluvoxaminem objeví příznaky z vysazení, ačkoli dostupné preklinické a klinické důkazy neukazují, že by tato léčba vyvolávala závislost. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky spojenými s vysazením přípravku byly závratě, smyslové poruchy (včetně parestezie, poruch vidění a pocitů jako po elektrickém šoku), poruchy spánku (včetně nespavosti a intenzivních snů), agitovanost, podrážděnost, zmatenost, emoční labilita, bolest hlavy, nauzea, zvracení, průjem, pocení, palpitace, tremor a úzkost (viz bod 4.8). Většinou jsou tyto příznaky mírné až středně těžké a spontánně odezní. U některých pacientů však mohou dosáhnout silné intenzity nebo délky trvání. Obvykle se objevují v prvních dnech po ukončení léčby. Proto se doporučuje při ukončování léčby fluvoxaminem vysazovat postupně podle potřeb pacienta (viz bod 4.2).

Psychiatrické poruchy

Fluvoxamin by měl být užíván s opatrností u pacientů s anamnézou mánie/hypománie. U pacientů, kteří vstoupí do manické fáze, je nutno fluvoxamin vysadit.

Sexuální dysfunkce

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)/inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (norepinefrinu) (SNRI) mohou způsobit příznaky sexuální dysfunkce (viz bod 4.8). Byly hlášeny případy dlouhodobé sexuální dysfunkce, kdy příznaky přetrvávaly i po přerušení léčby SSRI/SNRI.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory monoaminoxidázy

Fluvoxamin se nesmí používat v kombinaci s IMAO, včetně linezolidu, kvůli zvýšenému riziku serotoninového syndromu (viz také bod 4.3).

Vliv fluvoxaminu na oxidativní metabolismus ostatních léků

Fluvoxamin může potlačovat metabolismus léků metabolizovaných určitými izoenzymy cytochromu P450 (CYP). Silná inhibice CYP1A2 a CYP2C19 byla prokázána ve studiích *in vitro* i *in vivo*. CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4 jsou inhibovány v menším rozsahu. Léky, které jsou metabolizovány většinou těmito izoenzymy, mohou při současném podávání s fluvoxaminem dosáhnout vyšších nebo nižších (např. v případě proléčiv, jako je klopidogrel) plazmatických hladin léčivé látky nebo jejího metabolitu. Současná léčba fluvoxaminem a těmito léky má být zahájena s opatrností a dávka upravena na nižší, popř. vyšší (v případě proléčiv) dávku v jejich dávkovacím rozmezí. Koncentrace v plasmě, účinky nebo nežádoucí účinky současně podávaných přípravků mají být monitorovány a pokud je to nezbytné, má být jejich dávka upravena. To platí zvláště pro léky s úzkým terapeutickým indexem.

Ramelteon

Při podání 100 mg fluvoxamin-maleátu v tabletách s okamžitým uvolňováním dvakrát denně po dobu 3 dnů před jednorázovým podáním 16 mg ramelteonu spolu s tabletami obsahujícími fluvoxamin-maleát v tabletách s okamžitým uvolňováním, vzrostla hodnota AUC pro ramelteon přibližně 190krát a hodnota C_{max} vzrostla přibližně 70krát ve srovnání se samostatně podaným ramelteonem.

Látky s úzkým terapeutickým indexem

Pacienti užívající současně fluvoxamin a léky s úzkým terapeutickým indexem (jako je takrin, theofylin, methadon, mexiletin, fenytoin, karbamazepin a cyklosporin) by měli být pečlivě sledováni, pokud jsou tyto léky metabolizovány výlučně CYP inhibovanými fluvoxaminem nebo se tyto CYP jejich metabolizace účastní.

Pokud je to nezbytné, doporučuje se úprava dávkování těchto léků.

Vzhledem k úzkému terapeutickému indexu pimozidu a jeho známé schopnosti prodloužit interval QT je souběžné podávání pimozidu a fluvoxaminu kontraindikováno (viz bod 4.3).

Tricyklická antidepresiva a neuroleptika

Při současném podávání fluvoxaminu spolu s těmi tricyklickými antidepresivy (např. klomipramin, imipramin, amitriptylin) a neuroleptiky (např. klozapin, olanzapin, kvetiapin), která jsou metabolizována převážně cytochromem P450 1A2, byl hlášen vzestup jejich dříve stabilních plazmatických hladin. Je-li zahajována léčba fluvoxaminem, mělo by se uvažovat o snížení dávky těchto přípravků.

Benzodiazepiny

Plazmatické hladiny benzodiazepinů metabolizovaných oxidací (např. triazolam, midazolam, alprazolam a diazepam) se mohou v kombinaci s fluvoxaminem zvýšit. Dávkování těchto benzodiazepinů by mělo být při současném podávání fluvoxaminu sníženo.

Případy zvýšených plazmatických koncentrací

Koncentrace ropinirolu v plasmě mohou být v kombinaci s fluvoxaminem zvýšeny. Tím je zvýšeno riziko předávkování. Proto může být při kombinaci těchto látek a po vysazení fluvoxaminu vyžadována kontrola a snížení dávek ropinirolu.

Plazmatické hladiny propranololu byly při současném podávání s fluvoxaminem zvýšené. Při podávání fluvoxaminu může být potřeba snížit dávky propranololu.

Při podávání fluvoxaminu spolu s warfarinem byly hladiny warfarinu v plasmě významně zvýšeny a protrombinový čas prodloužen.

Případy zvýšení nežádoucích účinků

Byly pozorovány ojedinělé případy srdeční toxicity při kombinaci fluvoxaminu s thioridazinem.

Hladiny kofeinu v plazmě mohou být při užívání fluvoxaminu zvýšeny. Pacienti užívající fluvoxamin, kteří konzumují velké množství nápojů s kofeinem a pozorují nežádoucí účinky kofeinu (jako tremor, palpitace, nauzeu, neklid, nespavost), by měli tuto konzumaci omezit.

Terfenadin, astemizol, cisaprid, sildenafil: viz bod 4.4.

Glukuronidace

Fluvoxamin neovlivňuje koncentrace digoxinu v plazmě.

Renální exkrece

Fluvoxamin neovlivňuje koncentrace atenololu v plazmě.

Farmakodynamické interakce

Serotonergní účinky fluvoxaminu mohou být zvýšeny při podávání s jinými serotonergními látkami (včetně tramadolu, buprenorfinu, kombinace buprenorfin/naloxon, triptanů, SSRI a přípravků obsahujících hypericum perforatum – třezalku tečkovanou) a mohou vést k potenciálně život ohrožujícím stavům (viz také bod 4.4).

Fluvoxamin je používán v kombinaci s lithiem k léčbě těžce nemocných rezistentních pacientů. Ovšem lithium (a pravděpodobně i tryptofan) zvyšuje serotonergní účinky fluvoxaminu. Tuto kombinaci je třeba u pacientů s těžkou, k léčbě rezistentní depresí používat opatrně.

U pacientů užívajících současně perorální antikoagulační léčbu a fluvoxamin může být zvýšené riziko krvácení. Tito pacienti by měli být pozorně sledováni.

Jako u jiných psychotropních látek je třeba pacienty upozornit, aby se při léčbě fluvoxaminem vyhnuli pití alkoholu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) během těhotenství, zvláště v jeho pozdním stádiu, může zvýšit riziko vzniku perzistující plicní hypertenze novorozenců (PPHN). Zjištěné riziko je přibližně 5 případů na 1000 těhotenství. V běžné populaci se objevují 1 až 2 případy PPHN na 1000 těhotenství.

Fevarin smí být v těhotenství používán pouze v případě, že klinický stav ženy vyžaduje léčbu fluvoxaminem.

Observační údaje naznačují zvýšené riziko (méně než dvojnásobné) poporodního krvácení po expozici SSRI/SNRI během posledního měsíce před porodem (viz body 4.4 a 4.8).

Byly popsány ojedinělé případy příznaků z vysazení u novorozenců, jejichž matky užívaly na konci těhotenství fluvoxamin.

Někteří novorozenci trpěli poruchami sání nebo dýchacími obtížemi, křečemi, nestálostí teploty, hypoglykemií, třesem, poruchami svalového tonu, nervozitou, cyanózou, dráždivostí, letargií, somnolencí, zvracením, poruchami spánku a stálým křikem při expozici SSRI ve třetím trimestru. Někdy byla potřebná prodloužená hospitalizace.

Kojení

Fluvoxamin se u člověka vylučuje v malých množstvích do mateřského mléka. Proto by neměl být během kojení podáván.

Fertilita

Studie reprodukční toxicity u zvířat ukázaly, že fluvoxamin zhoršuje fertilitu u mužů i u žen. Význam těchto zjištění pro člověka není znám (viz bod 5.3).

Fevarin lze použít u pacientů, kteří se pokoušejí o početí, pouze v případě, kdy klinický stav pacientů vyžaduje léčbu fluvoxaminem.

Studie na zvířatech prokázaly, že fluvoxamin může ovlivnit kvalitu spermií (viz bod 5.3). Spontánní hlášení u některých SSRI prokázala, že vliv na kvalitu spermií je reverzibilní. Vliv na lidskou fertilitu zatím nebyl pozorován.

4.7 Účinky na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje

Fluvoxamin v dávkách do 150 mg nemá žádné nebo jen nepatrné účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U zdravých dobrovolníků neměl vliv na psychomotorické schopnosti, spojené s řízením vozidel a obsluhou strojů. Při léčbě fluvoxaminem však byla hlášena ospalost. Proto se doporučuje opatrnost, dokud se nezjistí individuální odpověď na přípravek.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky, pozorované v klinických studiích v níže uvedených frekvencích, jsou často spojeny s onemocněním a nemusí mít vztah k podávané léčbě.

Odhad frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10,000$ až $< 1/1,000$), velmi vzácné ($< 1/10,000$), neznámé (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Endokrinní poruchy					Hyperprolaktinemie, nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie				Hyponatremie, vzestup tělesné hmotnosti, pokles tělesné hmotnosti

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Psychiatrické poruchy		Halucinace, stavy zmatenosti, agrese	Mánie		Během léčby nebo časně po přerušení léčby sebevražedné myšlenky, sebevražedné chování (viz bod 4.4)
Poruchy nervového systému	Rozrušení nervozita, úzkost, nespavost, somnolence, třes, bolest hlavy, závratě	Extrapyramidové příznaky, ataxie	Křeče		Serotoninový syndrom, příhody podobné neuroleptickému malignímu syndromu, akatizie/psychomotorický neklid (viz bod 4.4), parestezie, poruchy chuti
Poruchy oka					Glaukom, mydriáza
Srdeční poruchy	Palpitace/tachykardie				
Cévní poruchy		(Ortostatická) hypotenze			Krvácení (např. gastrointestinální krvácení, gynekologické krvácení, ekchymóza, purpura)
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha, zácpa, průjem, sucho v ústech, dyspepsie, nausea, zvracení				
Poruchy jater a žlučových cest			Abnormality jaterních funkcí		

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Hyperhidróza, pocení	Kožní reakce z přecitlivělosti (zahrnující angioneurotický edém, vyrážku, pruritus)	Fotosenzitivní reakce		Stevensův-Johnsonův syndrom**/toxická epidermální nekrolýza**, erythema multiforme**
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie, myalgie			*Zlomeniny kostí
Poruchy ledvin a močových cest					Poruchy močení (včetně retence moči, inkontinence moči, polakisurie, nočního močení a enurézy)
Poruchy reprodukčních o systému a prsu		Abnormální (opožděná) ejakulace	Galaktorea		Anorgasmie, poruchy menstruace (jako amenorea, hypomenorea, metroragie, menoragie), poporodní krvácení***
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie, malátnost				Příznaky z vysazení léčby, včetně příznaků z vysazení u novorozenců (viz bod 4.6)

*Epidemiologické studie – především ty, které byly provedené u pacientů ve věku 50 let a výše – ukázaly zvýšené riziko fraktur kostí u těch pacientů, kteří užívají selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo tricyklická antidepresiva (TCA). Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

**Četnost výskytu určena na základě nežádoucích účinků hlášených po uvedení na trh; v placebem kontrolovaných klinických studiích nebylo sledováno.

*** Tento nežádoucí účinek byl hlášen u terapeutické skupiny SSRI/SNRI (viz body 4.4 a 4.6).

Příznaky z vysazení pozorované při ukončení léčby fluvoxaminem

Ukončení podávání fluvoxaminu (zvláště náhlé) obvykle vyvolá příznaky z vysazení. Proto pokud není již léčba fluvoxaminem potřebná, doporučuje se postupné snižování dávky (viz bod 4.2 a 4.4).

Pediatrická populace

V jedné 10týdenní, placebem kontrolované studii u dětí a dospívajících s OCD byly často hlášené nežádoucí účinky (s incidencí vyšší než u placebo) tyto: nespavost, astenie, agitovanost, hyperkineze, somnolence a dyspepsie. Vážné nežádoucí účinky, které se vyskytly v této studii, byly agitovanost a hypománie. Křeče u dětí a dospívajících byly hlášeny během použití mimo klinické studie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Příznaky

Příznaky zahrnují gastrointestinální obtíže, jako nauzea, zvracení a průjem, dále somnolenci a závratě. Byly též hlášeny srdeční symptomy (tachykardie, bradykardie, hypotenze), poruchy jaterních funkcí, křeče a koma.

Fluvoxamin má široký index bezpečnosti při předávkování. Od uvedení přípravku na trh bylo fatální předávkování samotným fluvoxaminem hlášeno velmi zřídka. Nejvyšší dokumentovaná dávka požitého fluvoxaminu byla 12 g. Tento pacient se úplně zotavil. Závažnější komplikace byly příležitostně pozorovány v případech úmyslného předávkování fluvoxaminem v kombinaci s dalšími léky.

Léčba

Fluvoxamin nemá specifické antidotum. Při předávkování má být co nejdříve po požití tablet vypláchnut žaludek a zahájena symptomatická léčba. Doporučuje se též opakované podávání aktivního uhlí, v případě potřeby spolu s osmotickým laxativem. Forsírovaná diuréza nebo dialýza pravděpodobně nebudou přínosem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina:

Antidepresiva, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)

ATC kód: N06AB08

Studie vazeb na receptory ukázaly, že fluvoxamin je účinný inhibitor zpětného vychytávání serotoninu *in vitro* i *in vivo* a má minimální afinitu k podtypům serotoninových receptorů. Jeho vazebná kapacita k alfa adrenergním, beta adrenergním, histaminergním, muskarinovým, cholinergním nebo dopaminergním receptorům je nepatrná.

Fluvoxamin má vysokou afinitu k sigma-1 receptorům, kde působí v terapeutických dávkách jako agonista.

V placebem kontrolované studii u 120 pacientů s OCD ve věku mezi 8 a 17 lety bylo po deseti týdnech pozorováno statisticky významné zlepšení u celkové populace užívající fluvoxamin. Další analýza podskupiny ukázala zlepšení hodnocené stupnicí C-YBOCS u dětí. U dospívajících tento efekt nebyl zaznamenán. Průměrná denní dávka byla 158 mg u dětí a 168 mg u dospívajících.

Odpověď na dávku

Nebyly provedeny žádné klinické studie, které by hodnotily odpověď v závislosti na dávce. Na základě klinických zkušeností však může být u některých pacientů postupné zvyšování dávky prospěšné.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání je fluvoxamin úplně vstřebán. Nejvyšších hladin v plazmě je dosahováno za 3-8 hodin po podání. Vzhledem k first-pass metabolismu je průměrná absolutní biologická dostupnost 53 %. Farmakokinetika Fevarinu není ovlivněna současným příjmem potravy.

Distribuce

In vitro je vazba fluvoxaminu na plazmatické proteiny 80 %. Distribuční objem u člověka je 25 l/kg.

Biotransformace

Fluvoxamin podléhá rozsáhlé metabolické přeměně v játrech. Ačkoli *in vitro* je CYP2D6 hlavním izoenzymem ovlivňujícím metabolismus fluvoxaminu, koncentrace v plazmě u pomalých metabolizérů pro CYP2D6 nejsou o mnoho vyšší než u rychlých metabolizérů.

Průměrný plazmatický poločas po jednorázovém podání je přibližně 13-15 hodin, o něco delší (17-22 hodin) je při opakovaném podávání, kdy se rovnovážného stavu obvykle dosahuje během 10-14 dnů.

Fluvoxamin podléhá rozsáhlé hepatální přeměně, hlavně oxidativní demetylací, při které vzniká nejméně 9 metabolitů, jež jsou vylučovány ledvinami. Dva hlavní metabolity mají zanedbatelnou farmakologickou aktivitu. Ostatní metabolity jsou pokládány za farmakologicky neúčinné. Fluvoxamin je účinný inhibitor CYP1A2 a CYP2C19. Středně silná inhibice byla pozorována pro CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4.

Fluvoxamin má po jednorázovém podání lineární farmakokinetiku. Rovnovážné koncentrace jsou vyšší než při výpočtu z údajů po jednotlivých dávkách a toto nepoměrné zvýšení je výraznější po vyšších denních dávkách.

Zvláštní skupiny pacientů

Farmakokinetika fluvoxaminu je obdobná u zdravých dospělých, starších pacientů a pacientů s renální insuficiencí. Metabolismus fluvoxaminu je u pacientů s jaterním onemocněním porušený.

Rovnovážné koncentrace fluvoxaminu v plazmě byly dvakrát vyšší u dětí ve věku 6 až 11 let než u dospívajících ve věku 12 až 17 let. Plazmatické koncentrace u mladistvých jsou podobné jako u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenita a mutagenita

Nejsou známy žádné důkazy o kancerogenitě ani mutagenitě po podávání fluvoxaminu.

Fertilita a reprodukční toxicita

Reprodukční studie u zvířat prokázaly zhoršenou fertilitu, zvýšený počet úmrtí embryí a plodů a snížení hmotnosti plodu. Tyto účinky byly pozorovány při expozicích, které dvakrát převyšovaly expozici při terapeutických dávkách u lidí. Navíc byla v pre- a postnatálních studiích pozorována zvýšená incidence perinatální mortality mláďat.

Studie týkající se fertility u zvířat prokázaly snížení frekvence páření, snížení počtu spermií a indexu fertility při hladinách vyšších, než jaké odpovídají expozici u lidí.

Fyzická a psychická závislost

Na modelech zvířecích primátů byl zkoumán potenciál abusu, tolerance a fyzické závislosti. Nebyl zjištěn důkaz nějaké závislosti.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

mannitol

kukuřičný škrob

předbobtnalý bramborový škrob

natrium-stearyl-fumarát

koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva:

hypromelóza

makrogol

mastek

oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním obalu při teplotě do 25 °C, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistry

Velikost balení:

Fevarin 50 mg: 30 a 60 potahovaných tablet

Fevarin 100 mg: 15 a 30 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Do 31. 12. 2022
Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36, Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13, Irsko

Od 1. 1. 2023
Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Fevarin 50 mg: 30/070/89-A/C
Fevarin 100 mg: 30/070/89-B/C

9. DATUM REGISTRACE A DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. 5. 1989
Datum posledního prodloužení registrace: 1. 2. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 7. 2022