

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fevarin 50 mg comprimate filmate
Fevarin 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fevarin 50
Fiecare comprimat filmat conține maleat de fluvoxamină 50 mg.

Fevarin 100
Fiecare comprimat filmat conține maleat de fluvoxamină 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Fevarin 50 mg
Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă, având pe una din fețe o linie mediană, fiind inscripționate cu „291” de o parte și de alta a acestuia și având diametrul de 9 mm.
Comprimatele pot fi divizate în două părți egale.

Fevarin 100 mg
Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare albă, având pe una din fețe o linie mediană, fiind inscripționate cu „313” de o parte și de alta a acestuia și având lungimea de 15 mm și lățimea de 8 mm.
Comprimatele pot fi divizate în două părți egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Boală depresivă majoră
Tulburarea obsesiv-compulsivă (TOC)

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Depresie

Adulți

Pacienții trebuie să inițieze tratamentul cu 50 mg sau 100 mg, administrate în doză unică, seara. Se recomandă creșterea treptată a dozei până se atinge efectul dorit. Doza uzuală eficientă este de 100 mg și trebuie ajustată în funcție de răspunsul individual al pacientului, pentru a menține pacienții la cea mai mică doză eficientă. Este recomandat ca o doză zilnică totală de peste 150 mg să se administreze în 2 sau 3 prize. Doza trebuie revizuită și ajustată, dacă este necesar, în termen de 3 până la 4 săptămâni de la inițierea tratamentului și ulterior în funcție de necesitatea clinică. Deși la doze mai mari poate exista un potențial

crescut de reacții adverse, dacă după câteva săptămâni de tratament la doza recomandată se observă un răspuns insuficient, la unii pacienți poate fi benefică creșterea treptată a dozei până la un maxim de 300 mg pe zi (vezi pct. 5.1). Dozele de până la 150 mg se pot administra ca doză unică, preferabil seara.

Pacienții cu depresie trebuie tratați pentru o perioadă suficientă de timp, de cel puțin 6 luni, pentru a se asigura absența simptomelor.

Fevarin în doză zilnică fixă de 100 mg este doza recomandată pentru prevenirea recurenței episoadelor depresive.

Copii și adolescenți

Fevarin nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani pentru tratamentul episoadelor depresive majore. Eficacitatea și siguranța Fevarin nu au fost stabilite în tratamentul episoadelor depresive majore la copii și adolescenți (vezi pct. 4.4).

Tulburarea obsesiv-compulsivă (TOC)

Adulți

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului este 50 mg pe zi, timp de 3-4 zile. Doza eficace este cuprinsă de obicei între 100 mg și 300 mg. Doza trebuie crescută treptat până la obținerea răspunsului terapeutic adecvat, până la un maxim de 300 mg pe zi (vezi pct. 5.1).

Dozele de până la 150 mg se pot administra ca doză unică, preferabil seara. Este recomandabil ca o doză zilnică totală de peste 150 mg să se administreze în 2 sau 3 prize.

În cazul în care se obține un răspuns terapeutic adecvat, tratamentul poate fi continuat la o doză ajustată pentru fiecare pacient în parte. Dacă nu se observă nicio îmbunătățire a stării de sănătate a pacientului în decurs de 10 săptămâni de la inițierea tratamentului, trebuie luată în considerare modificarea schemei de tratament. Deși nu există studii sistematice care să răspundă la întrebarea cât timp trebuie continuat tratamentul cu fluvoxamină, TOC este o afecțiune cronică și este rezonabil să se ia în considerare continuarea tratamentului mai mult de 10 săptămâni la pacienții care răspund la terapie. Ajustarea dozelor trebuie să se facă cu atenție pentru fiecare pacient în parte, pentru a menține pacienții la cea mai mică doză eficace. Necesitatea tratamentului trebuie reevaluată periodic. La pacienții care au obținut rezultate bune în urma farmacoterapiei, unii clinicieni recomandă psihoterapia comportamentală concomitent.

Copii și adolescenți

La copii cu vârsta de peste 8 ani și adolescenți, doza inițială este de 25 mg pe zi, administrată de preferat seara la culcare. Se recomandă creșterea dozei la un interval de 4-7 zile, cu câte 25 mg, în funcție de tolerabilitate, până la obținerea dozei eficace. Doza eficace este cuprinsă de obicei între 50 mg și 200 mg pe zi, doza maximă la copii nu trebuie să depășească 200 mg pe zi. Se recomandă ca o doză zilnică totală de peste 50 mg să se administreze în două prize. În cazul în care cele două doze nu sunt egale, doza mai mare trebuie administrată seara la culcare.

Simptome de sevraj observate la întreruperea tratamentului cu fluvoxamină

Trebuie evitată întreruperea bruscă a tratamentului. La întreruperea definitivă a tratamentului cu fluvoxamină, doza trebuie redusă treptat pe o perioadă de cel puțin una sau două săptămâni, pentru a reduce riscul apariției reacțiilor de sevraj (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8). Dacă apar simptome intolerabile după o scădere a dozei sau după întreruperea tratamentului, atunci poate fi luată în considerare reluarea dozei prescrise anterior. Ulterior, medicul poate continua să scadă doza, dar într-un ritm mai lent.

Insuficiență hepatică sau renală

Pacienții care suferă de insuficiență hepatică sau renală trebuie să înceapă tratamentul cu o doză mică și să fie atent monitorizați.

Mod de administrare

Comprimatele de fluvoxamină trebuie înghițite cu apă și fără să fie mestecate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la maleat de fluvoxamină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Comprimatele Fevarin sunt contraindicate în asociere cu tizanidină și inhibitori ai monoaminoxidazei (IMAO) (vezi pct. 4.5).

Tratamentul cu fluvoxamină se poate iniția:

- după două săptămâni de la întreruperea tratamentului cu un IMAO ireversibil sau
- a doua zi după întreruperea tratamentului cu un IMAO reversibil (de exemplu: moclobemid, linezolid).

Trebuie să treacă cel puțin o săptămână între întreruperea tratamentului cu fluvoxamină și inițierea tratamentului cu orice IMAO.

Comprimatele Fevarin nu trebuie utilizate în asociere cu pimozida (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Suicid/ideație suicidară sau agravarea stării clinice

Depresia se asociază cu un risc crescut de ideație suicidară, auto-vătămare și suicid (evenimente legate de suicid). Acest risc persistă până la apariția unei remisiuni semnificative. Deoarece ameliorarea poate să nu apară în timpul primelor câteva săptămâni sau mai mult de tratament, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape până la apariția acestei ameliorări. Experiența clinică generală demonstrează că riscul de suicid poate crește în stadiile inițiale ale recuperării.

Alte afecțiuni psihice pentru care Fevarin este prescris pot fi, de asemenea, asociate cu un risc crescut de evenimente legate de suicid. În plus, aceste afecțiuni pot fi comorbide cu tulburarea depresivă majoră. Prin urmare, și în cazul tratamentului pacienților cu alte afecțiuni psihice, aceștia trebuie monitorizați îndeaproape.

Pacienții cu antecedente de evenimente legate de suicid sau cei care prezintă un grad semnificativ de ideație suicidară înainte de începerea tratamentului, sunt cunoscuți a prezenta un risc crescut de gânduri suicidare sau tentative de suicid și trebuie să beneficieze de o monitorizare atentă în timpul tratamentului.

Tratamentul medicamentos trebuie însoțit de o supraveghere atentă a pacienților și, în special, a celor cu risc crescut, mai ales în perioada de început a tratamentului și după modificarea dozei.

Pacienții (și persoanele care îngrijesc pacienții) trebuie atenționați cu privire la necesitatea de a monitoriza orice alterare a stării clinice, apariția comportamentului sau a gândurilor suicidare și a modificărilor neobișnuite ale comportamentului și, în cazul apariției acestor simptome, să solicite imediat asistență medicală.

Copii și adolescenți

Fluvoxamina nu trebuie utilizată în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, cu excepția pacienților cu tulburare obsesiv-compulsivă. Din cauza lipsei datelor provenite din experiența clinică, utilizarea fluvoxaminei la copii pentru tratamentul depresiei nu este recomandată. Comportamente asociate cu suicidul (tentativă de suicid și gânduri suicidare) și cu ostilitatea (predominant agresivitate, comportament opozițional și furie) au fost mai frecvent observate în studiile clinice la copii și adolescenți tratați cu antidepressive comparativ cu cei tratați cu placebo. În cazul în care, pe baza necesității clinice, se ia totuși decizia de a utiliza acest medicament, pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru apariția simptomelor suicidare.

În plus, nu sunt disponibile date de siguranță pe termen lung la copii și adolescenți în ceea ce privește creșterea, maturizarea și dezvoltarea cognitivă și comportamentală.

Adulți tineri (cu vârsta cuprinsă între 18 și 24 de ani)

O meta-analiză a studiilor clinice controlate placebo, cu medicamente antidepresive la pacienți adulți cu tulburări psihice, a arătat un risc crescut de comportament suicidar în cazul medicamentelor antidepresive comparativ cu placebo, la pacienții cu vârsta sub 25 de ani.

Vârstnici

La pacienții vârstnici, datele disponibile nu arată nicio informație privind diferențe semnificative clinic, la dozele zilnice uzuale, comparativ cu subiecții mai tineri. Cu toate acestea, creșterea dozei trebuie să se facă mai lent la pacienții vârstnici, iar administrarea trebuie să se facă întotdeauna cu precauție.

Acatizia/neliniștea psihomotorie

Utilizarea fluvoxaminei a fost asociată cu apariția acatiziei, caracterizată printr-o stare de neliniște subiectiv neplăcută sau deranjantă și prin nevoia de mișcare, însoțită adesea de incapacitatea de a rămâne așezat sau nemișcat. Aceasta este cel mai probabil să apară în primele câteva săptămâni de tratament. La pacienții care dezvoltă aceste simptome, creșterea dozei poate fi dăunătoare.

Insuficiență renală și hepatică

Pacienții care suferă de insuficiență hepatică sau renală trebuie să înceapă tratamentul cu o doză mică și să fie monitorizați atent.

Tratamentul cu fluvoxamină a fost rareori asociat cu o creștere a enzimelor hepatice, însoțită în general de simptome clinice. În astfel de cazuri, tratamentul trebuie întrerupt.

Tulburări ale sistemului nervos

Deși în studiile la animale fluvoxamina nu a avut proprietăți pro-convulsive, se recomandă prudență atunci când medicamentul este administrat la pacienții cu antecedente de tulburări convulsive. Fluvoxamina trebuie evitată la pacienții cu epilepsie instabilă, iar pacienții cu epilepsie controlată trebuie monitorizați cu atenție. Tratamentul cu fluvoxamină trebuie întrerupt dacă apar convulsii sau dacă crește frecvența convulsiilor.

În cazuri rare, s-a raportat apariția unui sindrom serotoninergic sau a evenimentelor de tip sindrom neuroleptic malign în asociere cu tratamentul cu fluvoxamină, mai ales atunci când este administrată în asociere cu alte medicamente serotoninergice și/sau neuroleptice sau în asociere cu medicamente opiacee / opioide (de exemplu, buprenorfina) sau în asociere cu combinația în doză fixă buprenorfina / naloxonă. Deoarece aceste sindroame pot conduce la afecțiuni cu potențial letal, tratamentul cu fluvoxamină trebuie întrerupt în cazul în care apar astfel de evenimente (caracterizate prin asociere de simptome precum hipertermie, rigiditate, mioclonii, instabilitate vegetativă cu posibile fluctuații rapide ale semnelor vitale, modificări ale statusului mental incluzând confuzie, iritabilitate, agitație extremă progresând către delir și comă) și trebuie inițiat tratament simptomatic de susținere.

Tulburări metabolice și de nutriție

Ca și în cazul altor ISRS, a fost raportată rar hiponatremie și este aparent reversibilă la întreruperea fluvoxaminei. Unele cazuri au fost probabil datorate sindromului de secreție inadecvată de hormon antidiuretic. Majoritatea raportărilor au fost la pacienți vârstnici.

În special în primele etape ale tratamentului, controlul glicemic poate fi perturbat (de exemplu: hiperglicemie, hipoglicemie, scăderea toleranței la glucoză). În cazul în care fluvoxamina este administrată pacienților cu diabet zaharat, poate fi necesară ajustarea dozei medicamentelor anti-diabetice.

Greața, însoțită uneori de vărsături, este simptomul cel mai frecvent observat în asociere cu tratamentul cu fluvoxamină. De obicei, acest efect secundar se diminuează în primele două săptămâni de tratament.

Tulburări oculare

La asocierea fluvoxaminei cu ISRS-uri a fost raportată midriaza. Prin urmare, trebuie manifestată precauție la prescrierea fluvoxaminei în cazul pacienților cu presiune intraoculară crescută sau în cazul celor cu risc de glaucom acut cu unghi închis.

Tulburări hematologice

La administrarea ISRS s-au raportat tulburări hemoragice cutanate, cum ar fi echimoză, purpură, precum și alte manifestări hemoragice, cum ar fi hemoragie gastro-intestinală sau hemoragie genitală, ISRS/ISRN pot crește riscul de hemoragie postpartum (vezi pct. 4.6, 4.8). Se recomandă prudență la pacienții care sunt în tratament cu ISRS, în special la pacienții vârstnici și la pacienții care utilizează concomitent medicamente care afectează funcția plachetară (de exemplu, antipsihotice atipice și fenotiazine, majoritatea ATC, acid acetilsalicilic, AINS) sau medicamente care cresc riscul de sângerare, precum și la pacienții cu antecedente de sângerare și la cei cu afecțiuni predispozante (de exemplu, trombocitopenie sau tulburări de coagulare).

Tulburări cardiace

Fluvoxamina nu trebuie administrată concomitent cu terfenadină, astemizol sau cisapridă deoarece pot crește concentrațiile plasmatiche, având ca rezultat un risc crescut de prelungire a intervalului QT/torsada vârfurilor.

Fluvoxamina poate cauza o scădere ne semnificativă a bătăilor inimii (2-6 bătăi pe minut).

Datorită lipsei experienței clinice, se recomandă o atenție deosebită în contextul infarctului miocardic post-acute.

Efecte dermatologice

Reacții adverse cutanate severe, unele letale, incluzând eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică, au fost raportate în asociere cu fluvoxamina (vezi pct. 4.8). Pacienții prezintă cel mai mare risc de apariție a acestor reacții adverse la începutul tratamentului. Dacă apar reacții cutanate, fluvoxamina trebuie întreruptă imediat, iar pacientul trebuie monitorizat cu atenție.

Terapia electroconvulsivantă (TEC)

Experiența clinică în ceea ce privește administrarea concomitentă de fluvoxamină și TEC este limitată, prin urmare, se recomandă prudență.

Disfuncție sexuală

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) pot cauza simptome de disfuncție sexuală (vezi pct. 4.8). Au existat raportări privind disfuncție sexuală de lungă durată, în care simptomele s-au menținut chiar dacă administrarea ISRS a fost întreruptă.

Simptome de sevraj observate la întreruperea tratamentului cu fluvoxamină

Este posibil ca la întreruperea tratamentului cu fluvoxamină să apară simptome de sevraj, cu toate că studiile preclinice și clinice disponibile nu sugerează că acest tratament poate produce dependență. În studiile clinice, evenimentele adverse observate la întreruperea tratamentului au apărut la aproximativ 12% dintre pacienții tratați cu fluvoxamină, incidență similară cu cea observată la pacienții care au luat placebo. Riscul apariției simptomelor de sevraj poate fi dependent de mai mulți factori, inclusiv de durata și doza tratamentului și de ritmul de reducere a dozei.

Reacțiile cel mai frecvent raportate sunt: amețeli, tulburări senzoriale (inclusiv parestezii, tulburări de vedere și senzații de șoc electric), tulburări ale somnului (inclusiv insomnie și vise intense), agitație și anxietate, iritabilitate, confuzie, instabilitate emoțională, greață și/sau vărsături și diaree, transpirații și palpitații, cefalee și tremor. În general, aceste simptome sunt ușoare până la moderate, cu toate acestea, la unii pacienți acestea pot fi de intensitate gravă. Acestea apar de obicei în primele câteva zile de la întreruperea tratamentului, dar, foarte rar s-au raportat astfel de simptome la pacienții care au omis accidental o doză. În general, aceste simptome sunt auto-limitante și dispar de obicei în decurs de 2 săptămâni, chiar dacă la unele persoane acestea pot fi prelungite (2-3 luni sau mai mult). Prin urmare, se recomandă ca la întreruperea tratamentului, fluvoxamina să fie redusă treptat pe o perioadă de câteva săptămâni sau luni, în funcție de necesitățile pacientului (vezi „Simptome de sevraj observate la întreruperea tratamentului cu fluvoxamină”, pct. 4.2).

Manie/Hipomanie

Fluvoxamina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu antecedente de manie/hipomanie. Tratamentul cu fluvoxamină trebuie întrerupt la orice pacient care intră într-o fază maniacală.

Informații referitoare la excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inhibitori de monoaminoxidază (IMAO)

Fluvoxamina nu trebuie utilizată în asociere cu IMAO, inclusiv linezolid, datorită riscului de sindrom serotoninergic (vezi pct. 4.3).

Efectul fluvoxaminei asupra metabolismului oxidativ al altor substanțe

Fluvoxamina poate inhiba metabolismul substanțelor metabolizate prin intermediul izoenzimelor citocromului P450. Studiile *in vivo* și *in vitro* au demonstrat un efect puternic inhibitor asupra CYP1A2 și CYP2C19, și într-o mai mică măsură asupra CYP3A4 și CYP2C.

Medicamentele care sunt în mare parte metabolizate prin intermediul acestor izoenzime, în cazul administrării concomitente cu fluvoxamină, pot avea concentrații plasmatice ale substanțelor active/metabolit mai mari sau mai mici (de exemplu, în cazul promedicamentelor precum Clopidogrel). La inițierea terapiei concomitente a fluvoxaminei cu aceste medicamente trebuie ajustată sau redusă doza până la limita minimă. Acest lucru este deosebit de relevant pentru medicamentele cu un indice terapeutic îngust.

Ramelteon

Atunci când s-au administrat comprimate filmate de maleat de fluvoxamină de 100 mg de două ori pe zi, timp de 3 zile, înainte să se administreze comprimate cu eliberare imediată de ramelteon în doză unică de 16 mg concomitent cu comprimate filmate de maleat de fluvoxamină, ASC pentru ramelteon a crescut de aproximativ 190 de ori și C_{max} a crescut de aproximativ 70 de ori, comparativ cu administrarea separată de ramelteon.

Medicamente cu indice terapeutic îngust

Administrarea concomitentă a fluvoxaminei și medicamentelor cu indice terapeutic îngust (precum: tacrină, teofilină, metadonă, mexiletină, fenitoină, carbamazepină și ciclosporină) trebuie atent monitorizată, dacă aceste medicamente sunt metabolizate exclusiv sau printr-o combinație a izoenzimelor CYP inhibitate de fluvoxamină.

Dacă este necesar, se recomandă ajustarea dozei acestor medicamente.

Din cauza indicelui terapeutic îngust al pimozidei și a capacității sale cunoscute de a prelungi intervalul QT, utilizarea concomitentă a pimozidei cu fluvoxamina este contraindicată – vezi pct. 4.3.

Antidepresivele triciclice și neuroleptice

Atunci când sunt administrate împreună cu fluvoxamină, s-a raportat o creștere a concentrațiilor plasmatice, anterior stabile, ale acelor antidepresive triciclice (de exemplu, clomipramină, imipramină, amitriptilină) și neuroleptice (de exemplu, clozapină, olanzapină, quetiapină) care sunt în mare parte metabolizate prin izoenzima 1A2 a citocromului P450. În cazul în care este inițiat tratamentul cu fluvoxamină, trebuie luată în considerare o scădere a dozei acestor medicamente.

Benzodiazepine

În cazul utilizării concomitente cu fluvoxamină, concentrațiile plasmatice ale benzodiazepinelor metabolizate prin oxidare (de exemplu triazolam, midazolam, alprazolam și diazepam) pot să crească. Doza acestor benzodiazepine trebuie redusă în timpul utilizării concomitente cu fluvoxamina.

Creșterea concentrației plasmatice indusă de fluvoxamină asupra altor medicamente

Deoarece concentrațiile plasmatice ale ropinirol pot crește în asociere cu fluvoxamina, crescând astfel riscul de supradozaj, pot fi necesare supravegherea și reducerea dozei de ropinirol în timpul tratamentului cu fluvoxamină și după întreruperea acestuia.

Poate fi necesară reducerea dozei de propranolol, deoarece concentrațiile plasmatice ale propranolol cresc în cazul utilizării concomitente cu fluvoxamina.

Atunci când se utilizează împreună cu fluvoxamina, concentrațiile plasmatice ale warfarinei cresc semnificativ, iar timpul de protrombină se prelungeste.

Amplificarea reacțiilor adverse indusă de asocierea fluvoxaminei cu alte medicamente

În cazul utilizării concomitente a fluvoxaminei cu tioridazină s-au raportat cazuri izolate de toxicitate cardiacă.

În cazul utilizării concomitente cu fluvoxamina, concentrațiile plasmatice de cafeină pot să crească. Astfel, pacienții care consumă cantități mari de băuturi ce conțin cafeină și, în cazul în care apar efecte adverse ale cafeinei (precum tremor, palpitații, greață, agitație, insomnie), trebuie să reducă aportul acestor băuturi în timpul tratamentului cu fluvoxamină.

Terfenadină, astemizol, cisapridă, sildenafil: (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

Glucuronidare

Fluvoxamina nu influențează concentrațiile plasmatice ale digoxinei.

Excreția renală

Fluvoxamina nu influențează concentrațiile plasmatice ale atenolol.

Interacțiuni farmacodinamice

Efectele serotoninergice ale fluvoxaminei pot fi potențate atunci când este utilizată concomitent cu alte medicamente serotoninergice (inclusiv preparate opioide, de exemplu: tramadol, buprenorfină, buprenorfină/naloxonă; triptani, linezolid, ISRS și preparate pe bază de sunătoare) și pot duce la o afecțiune care poate pune viața în pericol (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

Fluvoxamina a fost utilizată în asociere cu litiul în tratamentul pacienților grav bolnavi, rezistenți la medicamente. Cu toate acestea, litiul (și, eventual și triptofanul) potențează efectele serotoninergice ale fluvoxaminei. Această asociere trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu depresie severă, rezistentă la medicamente.

La pacienții în tratament cu anticoagulate orale și fluvoxamină, riscul de hemoragie poate să crească și, prin urmare, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție.

Ca și în cazul altor medicamente psihotrope, pacienții trebuie sfătuiți să evite consumul de alcool în timpul tratamentului cu fluvoxamină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele epidemiologice au sugerat că utilizarea inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) în timpul sarcinii, mai ales în ultimul trimestru de sarcină, poate să crească riscul de hipertensiune pulmonară persistentă la nou-născuți (HTPP). Riscul observat a fost de aproximativ 5 cazuri la 1000 de sarcini. La populația generală apar 1-2 cazuri de HTPP la 1000 de sarcini.

Fevarin nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă starea clinică a femeii necesită tratament cu fluvoxamină.

Datele observaționale indică un risc crescut (mai puțin decât dublu) de hemoragie postpartum în urma expunerii la ISRS/ISRN în luna premergătoare nașterii (vezi pct. 4.4, 4.8).

După utilizarea fluvoxaminei la sfârșitul sarcinii au fost descrise cazuri izolate de simptome de sevraj la nou-născuți.

După expunerea la ISRS în al treilea trimestru de sarcină, la unii nou-născuți pot să apară dificultăți de hrănire și/sau respiratorii, convulsii, instabilitate termică, hipoglicemie, tremor, tonus muscular anormal, agitație, cianoză, iritabilitate, letargie, somnolență, vărsături, tulburări de somn și plâns continuu și pot necesita spitalizare prelungită.

Alăptarea

Fluvoxamina se elimină prin laptele matern în cantități mici. Prin urmare, medicamentul nu trebuie utilizat de către femeile care alăptează.

Fertilitatea

Studiile la animale privind toxicitatea asupra funcției de reproducere au arătat că Fevarin afectează fertilitatea masculină și feminină. Limita de siguranță pentru acest efect nu a fost identificată. Nu se cunoaște relevanța acestor observații la om (vezi pct. 5.3).

Fevarin nu trebuie utilizat la pacienții care încearcă să conceapă un copil decât dacă starea clinică a pacientului necesită tratament cu fluvoxamină.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Fluvoxamina în doze de până la 150 mg nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Aceasta nu a demonstrat niciun efect asupra abilităților psihomotorii asociate cu conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor la voluntarii sănătoși. Cu toate acestea, s-a raportat somnolență în timpul tratamentului cu fluvoxamină. Prin urmare, se recomandă prudență până la stabilirea răspunsului individual la medicament.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse observate în studiile clinice, apărute cu frecvența menționată mai jos, sunt adesea asociate bolii și nu neapărat legate de tratament.

Estimarea frecvenței: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Încadrarea pe clase de aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări psihice		Halucinații, stare confuzională, agresivitate	Manie		Ideație suicidară comportament suicidar
Tulburări endocrine					Hiperprolactinemie, secreție inadecvată de hormon antidiuretic
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie				Hiponatremie, creștere sau scădere în greutate
Tulburări ale sistemului nervos	Agitație, nervozitate, anxietate, insomnie, somnolență, tremor, cefalee, amețeli	Tulburări extrapiramidale, ataxie	Convulsii		Sindrom serotoninergic, reacții asemănătoare sindromului neuroleptic malign, parestezie, disgeuzie și secreție inadecvată de hormon antidiuretic, neliniște psihomotorie/ akatzie
Tulburări oculare					Glaucom, midriază
Tulburări cardiace	Palpitații/ tahicardie				

Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială (ortostatică)			Hemoragie (de ex.: hemoragie gastrointestinală, hemoragie genitală, echimoză, purpură)
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală, constipație, diaree, xerostomie, dispepsie, greață, vărsături				
Tulburări hepatobiliare			Tulburări ale funcției hepatice		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Hiperhidroză, transpirații	Reacții cutanate de hipersensibilitate (inclusiv edem angioneurotic, erupție cutanată tranzitorie, prurit)	Reacție de fotosensibilitate		Sindrom Stevens-Johnson**, Necroliză epidermică toxică**, Eritem poliform**
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralгии, mialгии			* Fracturi osoase
Tulburări renale și ale căilor urinare					Tulburări de micțiune (inclusiv retenție urinară, incontinență urinară, polachiurie, nicturie și enurezis)
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Ejaculare anormală (întârziată)	Galactoree		Anorgasmie, tulburări menstruale (de exemplu: amenoree, hipomenoree, metroragie, menoragie), hemoragie postpartum***
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie, stare generală de rău				Sindrom de întrerupere, inclusiv sindromul de întrerupere al nou-născutului

*Studiile epidemiologice, efectuate în principal la pacienții cu vârsta de 50 de ani și peste, indică un risc crescut de fracturi osoase la pacienții la care se administrează inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și antidepressive triciclice (ATC). Nu se cunoaște mecanismul care conduce la acest risc.

** Frecvența estimată a acestor reacții adverse raportate din supravegherea post-marketing; nu au fost observate în studiile clinice controlate cu placebo.

***Acest eveniment a fost raportat pentru clasa terapeutică a ISRS/ISRN (vezi pct. 4.4, 4.6).

Simptome de sevraj observate la oprirea tratamentului cu fluvoxamină
Întreruperea tratamentului cu fluvoxamină (în special dacă se face brusc) conduce frecvent la simptome de sevraj. Prin urmare, se recomandă ca atunci când tratamentul cu fluvoxamină nu mai este necesar, întreruperea să se facă treptat, prin reducerea progresivă a dozei (vezi pct. 4.2 Doze și mod de administrare și pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478 - RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Simptomele includ acuze gastro-intestinale (greață, vărsături și diaree), somnolență și amețeli. S-au raportat, de asemenea, evenimente cardiace (tahicardie, bradicardie, hipotensiune arterială), tulburări ale funcției hepatice, convulsii și comă.

Fluvoxamina dispune de o limită largă de siguranță în caz de supradozaj. De la punerea pe piață, s-au raportat extrem de rar decese atribuite supradozajului cu fluvoxamină în monoterapie. Cea mai mare doză documentată de fluvoxamină ingerată de către un pacient a fost de 12 grame. Acest pacient s-a recuperat complet. Ocazional, s-au observat complicații mai grave în cazurile de supradozaj deliberat cu fluvoxamină atunci când s-a utilizat concomitent cu alte medicamente.

Tratament

Nu există un antidot specific pentru fluvoxamină. În caz de supradozaj trebuie golit conținutul stomacului cât mai curând posibil după ingestia medicamentului și trebuie administrat tratament simptomatic. Se recomandă, de asemenea, utilizarea repetată de cărbune medicinal și, dacă este necesar, să fie însoțit de un laxativ osmotic. Este puțin probabil ca diureza forțată sau dializa să fie utilă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: sistemul nervos, psihoanaleptice, antidepresive, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, codul ATC: N06AB08

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al fluvoxaminei este considerat a fi legat de inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei la nivelul neuronilor cerebrali. Are loc o interferență minimă cu procesele noradrenergice. Studiile privind legarea de receptori au demonstrat că fluvoxamina are o capacitate neglijabilă de legare la receptori alfa-adrenergici, beta-adrenergici, histaminergici, colinergici muscarinici, dopaminergici sau receptori serotoninergici.

Fluvoxamina are o afinitate ridicată pentru receptorii sigma-1, pe care acționează ca agonist, la doze terapeutice.

Copii și adolescenți

Într-un studiu controlat cu placebo la 120 pacienți cu TOC, cu vârste cuprinse între 8 și 17 ani, la 10 săptămâni, s-a observat o ameliorare semnificativă statistic la populația totală în favoarea fluvoxaminei. O analiză ulterioară de subgrup a arătat o îmbunătățire pe scala de evaluare C-YBOCS la copii, în timp ce la

adolescenți nu s-a observat niciun efect. Doza medie a fost de 158 mg, și respectiv de 168 mg/zi.

Răspunsul în funcție de doză

Nu s-au efectuat studii clinice pentru evaluarea răspunsului la fluvoxamină în funcție de doză. Cu toate acestea, experiența clinică indică faptul că la unii pacienți creșterea dozei poate fi benefică.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Fluvoxamina este complet absorbită după administrarea orală. Concentrațiile plasmatice maxime apar la 3-8 ore de la administrare. Biodisponibilitatea absolută medie este de 53% la primul pasaj hepatic. Farmacocinetica fluvoxaminei nu este influențată de ingestia concomitentă de alimente.

Distribuție

In vitro, legarea fluvoxaminei de proteinele plasmatice este de 80%. Volumul de distribuție la om este de 25 l/kg.

Metabolizare

Fluvoxamina suferă o metabolizare extensivă în ficat. Deși *in vitro* CYP2D6 este izoenzima principală implicată în metabolizarea fluvoxaminei, concentrațiile plasmatice la persoanele cu un metabolism lent al CYP2D6 nu sunt mult mai mari decât concentrațiile plasmatice la persoanele cu un metabolism rapid. Atunci când concentrațiile plasmatice în stare de echilibru sunt de obicei atinse în termen de 10-14 zile, timpul mediu de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 13-15 ore în cazul dozei unice și puțin mai lung (17-22 ore) în timpul administrării repetate. Fluvoxamina suferă transformări hepatice extensive, în principal prin demetilare oxidativă, în cel puțin nouă metaboliți care sunt excretați pe cale renală. Cei doi metaboliți principali au demonstrat o activitate farmacologică neglijabilă. Nu se așteaptă ca ceilalți metaboliți să fie farmacologic activi. Fluvoxamina este un inhibitor potent al CYP1A2 și CYP2C19 și un inhibitor moderat al CYP3A4, CYP2D6 și CYP2C9.

Fluvoxamina prezintă o farmacocinetică liniară în cazul dozei unice. Concentrațiile la starea de echilibru sunt mai mari decât cele calculate din informațiile obținute în cazul dozei unice, și această creștere disproporționată este mai accentuată în cazul administrării unor doze zilnice mai mari.

Categorii speciale de pacienți

Farmacocinetica fluvoxaminei este similară la adulți sănătoși, la pacienți vârstnici și la pacienți cu insuficiență renală. Metabolizarea fluvoxaminei este afectată la pacienții cu boli hepatice.

Concentrațiile plasmatice ale fluvoxaminei la starea de echilibru au fost de două ori mai mari la copii (6-11 ani) decât la adolescenți (cu vârste între 12-17 ani). Concentrațiile plasmatice la adolescenți sunt similare cu cele la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogenitate și mutagenitate

Nu există dovezi privind efectul carcinogen sau mutagen al fluvoxaminei.

Fertilitate și toxicitate reproductivă

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șobolani au demonstrat afectarea fertilității, determinând creșterea decesului embriofetal și scăderea în greutate a fătului. Efectele au fost observate la o expunere care depășește de două ori expunerea la doze terapeutice administrate la om. În plus, în studiile pre- și post-natale, s-a observat creșterea incidenței mortalității perinatale a puilor.

Dependență fizică și psihică

Într-un model non-uman la primat, a fost studiat potențialul de abuz, toleranță și dependență fizică. Nu s-au observat dovezi ale fenomenelor de dependență.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:
Manitol (E 421)
Amidon de porumb
Amidon pregelatinizat
Stearil fumarat de sodiu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Film:
Hipromeloză (4-6 mPa.s)
Macrogol 6000
Talc
Dioxid de titan (E 171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/PVdC a câte 15 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

VIATRIS HEALTHCARE LIMITED
Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Irlanda

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Fevarin 50 mg comprimate filmate: 8834/2016/01
Fevarin 100 mg comprimate filmate: 8835/2016/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – August 2004
Data reînnoirii autorizației – Aprilie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2023