

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fevarin, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Okrągłe, dwuwypukłe, podzielne, białe do prawie białych tabletki powlekane. Standardowe wytłoczenie na tabletkę: 291 po obu stronach linii podziału na jednej stronie tabletki, brak wytłoczenia po drugiej stronie tabletki.

Linia podziału na tabletkę tylko ułatwia rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie dużych zaburzeń depresyjnych.
Leczenie objawów zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Depresja

Dorośli:

Zalecaną dawką początkową jest 50 mg lub 100 mg, podawane w jednej dawce wieczornej.
Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki do osiągnięcia dawki skutecznej. Skuteczna dawka dobową wynosi zazwyczaj 100 mg, dawkę należy dostosować do indywidualnej reakcji pacjenta. Nie stosować dawki większej niż 300 mg na dobę.

Dawki dobowe ponad 150 mg zaleca się podawać w dawkach podzielonych. Zgodnie z ustaleniami WHO, leczenie przeciwdepresyjne należy prowadzić jeszcze co najmniej 6 miesięcy po uzyskaniu poprawy. Fevarin w stałej dawce 100 mg/dobę jest zalecany w zapobieganiu nawrotom depresji.

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat:

Nie zaleca się stosowania fluwoksaminy w leczeniu depresji u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, gdyż nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie obsesyjno - kompulsyjne

Dorośli:

Zalecaną dawką początkową jest 50 mg przez pierwsze 3-4 dni leczenia. Skuteczna dawka wynosi zazwyczaj 100 mg do 300 mg na dobę. Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki do osiągnięcia dawki

skutecznej, nie większej niż 300 mg na dobę w leczeniu dorosłych. Dawki do 150 mg mogą być podawane jednorazowo, preferowane jest podawanie wieczorem.

Dzieci od 8 lat i młodzież:

Dawka początkowa to 25 mg na dobę podawana jako pojedyncza dawka przed snem. Dawkę można zwiększać o 25 mg co 4-7 dni, maksymalnie do 200 mg na dobę.

Dawki dobowe ponad 150 mg zaleca się podawać w 2-3 dawkach podzielonych.

W przypadku uzyskania poprawy leczenie należy kontynuować w dawce dobranej indywidualnie. W razie braku poprawy w ciągu 10 tygodni leczenia należy rozważyć zasadność dalszego stosowania fluwoksaminy. Mimo braku systematycznych badań określających jednoznacznie długość leczenia, należy wziąć pod uwagę, że zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne mają charakter przewlekły i farmakoterapię warto kontynuować ponad 10 tygodni u pacjentów, którzy pozytywnie zareagowali na leczenie. Dawkę należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta, a leczenie kontynuować najmniejszą skuteczną dawką. Okresowo należy prowadzić kontrolę leczenia. U pacjentów pozytywnie reagujących na leczenie niektórzy klinicyści zalecają dodatkowo stosowanie psychoterapii behawioralnej.

Należy unikać nagłego odstawienia leku. W przypadku zakończenia leczenia fluwoksaminą należy zmniejszać dawkę stopniowo, przynajmniej przez okres 1 lub 2 tygodni w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów odstawienia (patrz punkt 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.

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

Tabletki Fevarin należy połykać bez rozgryzania, popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

Fevarin jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na fluwoksaminę lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu Fevarin z tyzanidyną i inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO).

Leczenie produktem Fevarin może być rozpoczęte w okresie 2 tygodni po odstawieniu nieselektywnych inhibitorów MAO lub jeden dzień po odstawieniu odwracalnych inhibitorów MAO (np. moklobemidu).

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa. Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu pierwszych kilku 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.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, w których przepisywana jest fluwoksamina, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnym. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnym.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych 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 z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, zachowania lub myśli samobójcze oraz nietypowe zmiany w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Populacja pediatryczna

Produkt Fevarin nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z wyjątkiem pacjentów z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi. 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 u grupy, 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 jest długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Młodzież (w wieku 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.

Objawy odstawienia po zaprzestaniu stosowania fluwoksaminy

Objawy odstawienia po zaprzestaniu leczenia są częste, zwłaszcza gdy zakończenie leczenia jest nagłe (patrz punkt 4.8.). W badaniach klinicznych działania niepożądane obserwowane po zaprzestaniu leczenia wystąpiły u około 12% pacjentów leczonych fluwoksaminą. Dane porównawcze dla pacjentów leczonych placebo nie są dostępne. Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia może zależeć od wielu czynników, w tym czasu trwania leczenia, dawki i szybkości zmniejszenia dawki. Najczęściej zgłaszanymi objawami są zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje, zaburzenia widzenia, uczucie wstrząsu elektrycznego), zaburzenia snu (w tym bezsenność i nasilone sny), pobudzenie i niepokój, drażliwość, splątanie, niestabilność emocjonalna, nudności i (lub) wymioty, biegunka, nadmierne pocenie się, kołatanie serca, bóle głowy i drżenie. Zwykle objawy te są łagodne do umiarkowanych, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Objawy odstawienia pojawiają się zwykle w ciągu kilku pierwszych dni od zakończenia leczenia, ale bardzo rzadko zgłaszano je u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę. Zwykle objawy te ustępują samoistnie w ciągu 2 tygodni, chociaż w niektórych przypadkach mogą występować dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). Z tego powodu zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki fluwoksaminy przez okres kilku tygodni lub miesięcy w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.2).

Aktywność/niepokój psychoruchowy

Stosowanie fluwoksaminy związane było z występowaniem aktywności określanej subiektywnie jako nieprzyjemny i uciążliwy niepokój oraz potrzeba częstego ruchu z 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 i może wystąpić konieczność rozważenia zasadności dalszego stosowania fluwoksaminy.

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 należy przerwać leczenie.

Możliwe są zaburzenia kontroli stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza na wczesnym etapie leczenia. Może zachodzić konieczność dostosowania dawki leków przeciwcukrzycowych.

Choć w badaniach na zwierzętach fluwoksamina nie wywoływała drgawek, zalecana jest ostrożność w przypadku stosowania leku u pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie. Należy unikać podawania fluwoksaminy u pacjentów z niestabilną padaczką, a pacjenci z kontrolowanymi napadami powinni być starannie monitorowani. Leczenie fluwoksaminą należy przerwać w przypadku wystąpienia napadów padaczkowych lub zwiększenia ich częstości.

W rzadkich przypadkach opisywano występowanie zespołu serotoninowego lub zdarzeń przypominających złośliwy zespół neuroleptyczny w związku z zastosowaniem fluwoksaminy, zwłaszcza w połączeniu z innymi lekami serotoninergicznymi i (lub) neuroleptycznymi. Ponieważ wspomniane zespoły mogą prowadzić do stanów zagrożenia życia, leczenie fluwoksaminą należy przerwać w razie wystąpienia następujących zdarzeń: hipertermii, sztywności mięśni, mioklonii, niestabilności układu autonomicznego z możliwością szybkich fluktuacji parametrów czynności życiowych, zmian stanu psychicznego (splątanie, drażliwość, krańcowe pobudzenie psychoruchowe przechodzące w majaczenie i śpiączka). Należy zastosować leczenie podtrzymujące i objawowe. Podobnie jak w przypadku innych selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRI), istnieją rzadkie doniesienia o występowaniu hiponatremii ustępującej po odstawieniu fluwoksaminy. Niektóre przypadki mogły być związane z zespołem nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego. Większość doniesień dotyczyła pacjentów w podeszłym wieku. Podczas stosowania leków z grupy SSRI opisywano nieprawidłowe krwawienia w obrębie skóry (w postaci wylewów podskórnych i płamicy) a także krwawienia z przewodu pokarmowego. U pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI należy zachować szczególną ostrożność, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku i równocześnie stosujących leki wpływające na czynność płytek krwi (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne lub pochodne fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD), kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)) i leki zwiększające ryzyko krwawień oraz w przypadku występowania krwawień w wywiadzie i stanów predysponujących do krwawień (np. trombocytopenia). Stężenia terfenadyny, astemizolu lub cyzaprydu w osoczu mogą ulegać zwiększeniu w przypadku równoczesnego stosowania fluwoksaminy, prowadząc do zwiększenia ryzyka wydłużenia odstępu QT i zaburzeń rytmu typu *torsades de pointes*.

Z tego względu nie należy stosować fluwoksaminy w skojarzeniu z tymi lekami.

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.

Fluwoksamina może powodować nieznaczące zwolnienie czynności serca (o 2-6 uderzeń na minutę).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Fluwoksamina nie powinna być stosowana w skojarzeniu z inhibitorami MAO (patrz także punkt 4.3).

Fluwoksamina jest silnym inhibitorem izoenzymu CYP1A2, w mniejszym stopniu CYP2C i CYP3A4. Leki metabolizowane w znacznym stopniu przez te izoenzymy są wolniej wydalane i mogą osiągać większe stężenia w osoczu podczas jednoczesnego stosowania fluwoksaminy. Jest to szczególnie istotne w przypadku leków o małym wskaźniku terapeutycznym. Pacjenci powinni być starannie kontrolowani, a w razie konieczności zalecana jest zmiana dawkowania tych leków.

Fluwoksamina wykazuje nieznaczne działanie hamujące na CYP2D6 i prawdopodobnie nie wpływa na procesy metaboliczne inne niż reakcje utleniania oraz na wydalanie nerkowe.

CYP1A2

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

Pacjenci otrzymujący równocześnie fluwoksaminę oraz leki metabolizowane przez izoenzym CYP1A2 i charakteryzujące się małym wskaźnikiem terapeutycznym (takie jak takryna, teofilina, metadon, meksyletyna) powinni być starannie kontrolowani. W razie konieczności zalecana jest zmiana dawkowania wspomnianych leków.

Podczas równoczesnego stosowania fluwoksaminy stężenia warfaryny w osoczu były wyraźnie zwiększone, a czas protrombinowy ulegał wydłużeniu.

Opisywano pojedyncze przypadki kardiotoxyczności podczas stosowania fluwoksaminy w skojarzeniu z tiorydazyną.

Z uwagi na zwiększenie stężenia propranololu w osoczu podczas jednoczesnego stosowania fluwoksaminy, może zachodzić konieczność zmniejszenia dawki propranololu.

Stężenia kofeiny w osoczu mogą ulegać zwiększeniu w przypadku jednoczesnego stosowania fluwoksaminy. Pacjenci spożywający duże ilości używek zawierających kofeinę powinni zmniejszyć ich spożycie podczas leczenia fluwoksaminą, jeżeli występują działania niepożądane związane z kofeiną, takie jak drżenie, kołatanie serca, nudności, niepokój, bezsenność.

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.

CYP2C

Pacjenci otrzymujący jednocześnie fluwoksaminę i leki metabolizowane przy udziale CYP2C, charakteryzujące się małym wskaźnikiem terapeutycznym (takimi jak fenytoina), powinni być starannie monitorowani. W razie konieczności zalecana jest zmiana dawki wspomnianych leków.

CYP3A4

Terfenadyna, astemizol, cyzapryd: patrz także punkt 4.4.

Pacjenci otrzymujący fluwoksaminę w skojarzeniu z lekami metabolizowanymi przez CYP3A4, charakteryzującymi się małym wskaźnikiem terapeutycznym (takimi jak karbamazepina, cyklosporyna), powinni być starannie monitorowani. W razie konieczności należy zmienić dawkę wspomnianych leków.

Stężenia w osoczu benzodiazepin metabolizowanych w reakcji utleniania (np. triazolamu, midazolamu, alprazolamu i diazepam) mogą się zwiększać w przypadku jednoczesnego stosowania fluwoksaminy. Dawkę tych benzodiazepin należy zmniejszyć, jeżeli równocześnie stosowana jest fluwoksamina.

Sprzężanie z kwasem glukuronowym

Fluwoksamina nie wpływa na stężenia digoksyny w osoczu.

Wydalenie przez nerki

Fluwoksamina nie wpływa na stężenia atenololu w osoczu.

Interakcje farmakodynamiczne

Działanie serotonergiczne fluwoksaminy może ulegać nasileniu, jeżeli jest ona stosowana w skojarzeniu z innymi lekami serotonergicznymi (w tym tryptany, tramadol, leki z grupy SSRI i preparaty dziurawca) (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 depresją niereagującą na leki.

U pacjentów leczonych jednocześnie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi i fluwoksaminą ryzyko krwawienia może ulegać zwiększeniu, 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

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. 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.

Badania wpływu na rozród zwierząt (z zastosowaniem dawek większych około 4 razy od maksymalnej dawki stosowanej u ludzi) wykazały zwiększenie śmiertelności płodów, zmniejszenie masy ciała płodów i zwiększenie liczby przypadków zaburzeń dotyczących oczu (pofałdowana siatkówka, ang. folded retina).

Potencjalny wpływ na ludzi jest nieznany. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom ciężarnym.

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

U noworodków, których matki leczone były lekami z grupy SSRI w trzecim trymestrze ciąży, wystąpiły zaburzenia karmienia i (lub) oddychania, napady padaczki, zmienna temperatura ciała, hipoglikemia, drżenia, nieprawidłowe napięcie mięśni, drżączka ze zdenerwowania i ciągły płacz. Zaburzenia te wymagały przedłużenia hospitalizacji.

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

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 urządzeń mechanicznych w ruchu. Lek nie wykazywał wpływu na sprawność psychoruchową związaną z prowadzeniem pojazdów i obsługą maszyn u zdrowych ochotników. Ponieważ jednak podczas leczenia fluwoksaminą może występować nadmierna senność, należy zachować ostrożność do momentu ustalenia indywidualnej reakcji na lek.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej obserwowanym objawem niepożądanym związanym z leczeniem fluwoksaminą są nudności, czasami również wymioty. Taka reakcja niepożądana zwykle zmniejsza się w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia. Inne zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych z częstością podaną poniżej, są często związane z występującą chorobą i nie muszą być skutkiem leczenia.

System klasyfikacji narządowej MedDRA	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	anoreksja		
Zaburzenia psychiczne		omamy, dezorientacja,	mania

Zaburzenia układu nerwowego	pobudzenie psychoruchowe, nerwowość, lęk, bezsenność, senność, drżenie, ból głowy, zawroty głowy	objawy pozapiramidowe ataksja,	drgawki
Zaburzenia serca	kołatanie serca, tachykardia		
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie (niedociśnienie ortostatyczne)	
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, zaparcia, biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, nudności, wymioty		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	pocenie się	skórne reakcje nadwrażliwości (w tym obrzęk naczynioruchowy wysypka, świąd)	nadwrażliwość na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle stawów, bóle mięśni	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		nieprawidłowy (opóźniony) wytrysk.	mlekokot
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	astenia, złe samopoczucie		

Obok działań niepożądanych zgłoszonych w czasie badań klinicznych obserwowano działania niepożądane zgłaszane spontanicznie po wprowadzeniu fluwoksaminy do obrotu. Częstotliwość występowania tych zdarzeń nie może być podana dlatego zaklasyfikowano ją jako „nieznana”. Zaburzenia krwi i układu chłonnego: objawy krwotoczne (np. krwawienia w układzie pokarmowym, wybroczyny, plamica).

Zaburzenia endokrynologiczne: nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hiponatremia, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała.

Zaburzenia układu nerwowego: zespół serotoninowy, zdarzenia przypominające złośliwy zespół neuroleptyczny, akatyzyja, niepokój psychoruchowy, parestezje, zaburzenia smaku.

Zaburzenia psychiczne: przypadki myśli samobójczych i zachowań samobójczych obserwowano podczas leczenia fluwoksaminą lub zaraz po zakończeniu leczenia.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: zaburzenia oddawania moczu (włączając zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu, zaburzenia częstości oddawania moczu, moczenie nocne i moczenie mimowolne).

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: anorgazmia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: reakcje odstawienia, także u noworodków.

Działania niepożądane dla klasy leków: 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. TCA). Mechanizm prowadzący do tego ryzyka jest nieznany.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Fluwoksamina charakteryzuje się dużym marginesem bezpieczeństwa w przypadku 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 w przypadku zamierzonego przedawkowania fluwoksaminy w połączeniu z innymi lekami.

Leczenie

Nie ma swoistej odtrutki na fluwoksaminę. W przypadku 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

Badania nad powinowactwem receptorowym wykazały, że fluwoksamina jest silnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny w warunkach *in vitro* i *in vivo* oraz wykazuje minimalne powinowactwo do receptorów serotoninowych. Fluwoksamina ma minimalną zdolność wiązania z receptorami alfa-adrenergicznymi, beta-adrenergicznymi, histaminergicznymi, muskarynowymi, cholinergicznymi i dopaminergicznymi.

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 pożywienia nie wpływa na farmakokinetykę fluwoksaminy.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Fluwoksamina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. W warunkach *in vitro* głównym izoenzymem odpowiadającym za metabolizm fluwoksaminy jest CYP2D6, ale 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. Pozostałe metabolity prawdopodobnie nie są farmakologicznie aktywne. Fluwoksamina jest silnym inhibitorem CYP1A2 i umiarkowanie silnym inhibitorem CYP2C i CYP3A4. Działanie hamujące na CYP2D6 jest marginalne.

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

Szczególne grupy pacjentów

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość, mutagenność, wpływ na płodność

Nie stwierdzono dowodów działania rakotwórczego, mutagennego i zaburzeń płodności pod wpływem fluwoksaminy.

Ciąża

Badania toksyczności rozrodczej u zwierząt z zastosowaniem dużych dawek nie wykazały zaburzeń płodności, reprodukcji ani działania teratogennego u potomstwa.

Uzależnienie fizyczne i psychiczne

Możliwość występowania 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 (E 421), skrobia kukurydziana, skrobia żelowana, sodu stearylofumarany, krzemionka koloidalna bezwodna;

otoczka: hypromeloza, makrogol 6000, talk, tytanu dwutlenek (E 171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt Fevarin należy 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 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Nie dotyczy.

Niewykorzystane pozostałości leku lub materiału powinny zostać usunięte zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Abbott Healthcare Products B.V.
C.J. van Houtenlaan 36
1381 CP Weesp, Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/3477

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

24.10.1994 / 26.11.1997 / 23.03.2000 / 04.05.2005/ 13.12.2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18.11.2011