

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Fevarin 50 mg filmdragerad tablett
Fevarin 100 mg filmdragerad tablett

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 50 mg eller 100 mg fluvoxaminmaleat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Fevarin 50 mg:

Rund, bikonvex, skårad, vit till benvit filmdragerad tablett präglad med '291' på båda sidor om skåran.

Fevarin 100 mg: Oval, bikonvex, skårad, vit till benvit filmdragerad tablett präglad med '313' på båda sidor om skåran.

Tabletten kan delas i två lika stora delar.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Egentlig depression
- Tvångssyndrom (OCD).

4.2 Dosering och administreringssätt

Depression hos vuxna

Rekommenderad dos är 100 mg dagligen med en startdos på 50 eller 100 mg som engångsdos på kvällen. Doseringen skall omprövas och vid behov anpassas inom 3-4 veckor efter behandlingens början och därefter såsom bedöms kliniskt lämpligt. Om ett otillräckligt svar noteras efter några veckor med rekommenderad dos kan vissa patienter dra nytta av gradvis förhöjd dos upp till maximalt 300 mg per dag, även om högre doser kan ge ökad risk för biverkningar (se avsnitt 5.1). Doser på upp till 150 mg kan ges 1 gång dagligen, företrädesvis på kvällen. Vid dagligt intag över 150 mg rekommenderas uppdelning i 2 eller 3 doser. Individuellt anpassade dosjusteringar skall noggrant göras för att bibehålla patienten vid lägsta effektiva dos.

Patienter med depression skall behandlas under en tidsperiod på minst 6 månader för att säkerställa att de är symtomfria.

Depression hos barn och ungdomar

Fevarin skall inte användas vid behandling av egentlig depression hos barn och ungdomar under 18 år. Effektivitet och säkerhet av Fevarin har inte fastställts i behandlingen av egentlig depression hos barn och ungdomar (se avsnitt 4.4).

Tvångssyndrom hos vuxna

Den rekommenderade dosen ligger mellan 100 mg och 300 mg per dag med en startdos på 50 mg per dag. Om ett otillräckligt svar noteras efter några veckor med rekommenderad dos kan vissa patienter dra nytta av gradvis förhöjd dos upp till maximalt 300 mg per dag, även om högre doser kan ge ökad risk för biverkningar (se avsnitt 5.1). Doser på upp till 150 mg kan ges 1 gång dagligen, företrädesvis på kvällen. Vid dagligt intag över 150 mg rekommenderas uppdelning i 2 eller 3 doser. Om tillfredställande terapeutiskt svar erhålls kan behandlingen fortsätta med individuellt anpassad dosering.

Det finns inga systematiska studier som besvarar frågan hur länge behandling med fluvoxamin skall fortsätta. Eftersom tvångssyndrom är ett kroniskt tillstånd är det dock rimligt att överväga fortsatt behandling under längre tid än 10 veckor till patienter som svarat på behandlingen. Individuellt anpassade dosjusteringar skall noggrant göras för att bibehålla patienten vid lägsta effektiva dos. Behovet av behandling skall bedömas regelbundet. En del kliniker förordar samtidig behandling med psykoterapi med beteendeterapeutisk inriktning hos patienter som svarar bra på läkemedelsbehandling. Långtidseffekt (längre än 24 veckor) har inte påvisats för OCD.

Tvångssyndrom hos barn och ungdomar

För behandling av barn över 8 år och ungdomar finns begränsade data med doser upp till 100 mg 2 ggr dagligen i tio veckor. Startdosen är 25 mg per dag. Om det tolereras väl, kan dosen ökas med 25 mg i taget var 4-7 dag tills effektiv dos uppnås. Den maximala dosen till barn skall inte överstiga 200 mg/dag (för detaljerad information, se avsnitt 5.1 och 5.2). Vid dagligt intag över 50 mg rekommenderas uppdelning i två doser. Om de uppdelade doserna blir olika i mängd tas den större dosen vid sänggående.

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med fluvoxamin

Hastigt avbrytande av behandling bör undvikas. Då behandling med Fevarin skall upphöra bör dosen minskas gradvis över en period av minst en till två veckor för att minska risken för utsättningssymtom (se avsnitt 4.4 och 4.8). Om oacceptabla symtom uppstår efter en dosminskning eller i samband med behandlingens avslutande kan en återgång till den tidigare använda dosen övervägas. Därefter kan dosen åter minskas, i en mer gradvis takt.

Lever- och njurinsufficiens

Patienter med lever- eller njurinsufficiens skall börja med en låg dos och följas upp noggrant.

Administrering

Fluvoxamin-tabletter skall sväljas med vatten och bör inte tuggas.

4.3 Kontraindikationer

Fluvoxamin är kontraindicerat i kombination med tizanidin och monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Behandling med fluvoxamin kan påbörjas:

- två veckor efter utsättande av en irreversibel MAO-hämmare eller
- dagen efter utsättande av en reversibel MAO-hämmare (t.ex. moklobemid, linezolid)

Minst en vecka bör förflyta mellan utsättande av fluvoxamin och insättande av behandling med en MAO-hämmare.

Se avsnitt 4.4 för försiktighetsåtgärder i de undantagsfall då linezolid behöver ges i kombination med fluvoxamin.

Fevarin tabletter ska inte användas i kombination med pimozid (se avsnitt 4.5).

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

4.4 Varningar och försiktighet

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självsador och suicid. Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, eller uppträder ännu senare, bör patienten följas noggrant till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna.

Andra psykiska tillstånd för vilka Fevarin förskrivs kan också vara associerade med ökad risk för suicidalt beteende. Dessa tillstånd kan dessutom vara komorbida med egentlig depression. De försiktighetsmått som iakttas vid behandling av patienter med egentlig depression bör därför också iakttas vid behandling av patienter med andra psykiatriska sjukdomar.

Patienter som tidigare uppvisat suicidalitet, eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas, har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras noga under behandlingen.

Unga vuxna (i åldern 18 till 24 år)

En meta-analys baserad på placebokontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar visade en ökad risk för suicidalt beteende vid behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år.

Patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel, och speciellt sådana som har hög risk för suicidalt beteende, skall följas i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar.

Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken på klinisk försämring, suicidtankar, suicidalt beteende och andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

Användning hos barn och ungdomar under 18 år

Fevarin skall inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år, förutom till patienter med tvångssyndrom. I kliniska studier förekom självmordsrelaterat beteende (självmordsförsök och självmordstankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent hos barn och ungdomar som behandlades med antidepressiva läkemedel än hos dem som behandlades med placebo. Om man på grundval av kliniska behov ändå beslutar att behandla, skall patienten noggrant övervakas med avseende på eventuella självmordssymtom.

Dessutom saknas uppgifter om säkerhet på lång sikt hos barn och ungdomar beträffande tillväxt och mognad samt kognitiv och beteendemässig utveckling.

Behandling av äldre patienter

Data från äldre patienter tyder inte på några kliniskt signifikanta skillnader i normal dygnsdos jämfört med yngre patienter. Dosen till äldre patienter skall dock ökas långsamt och alltid med försiktighet.

Lever- och njurinsufficiens

Patienter med lever- eller njurinsufficiens skall börja med låg dos och följas upp noggrant.

Behandling med fluvoxamin har i sällsynta fall förknippats med en ökning av leverenzymerna, vanligtvis tillsammans med kliniska symtom. I sådana fall skall behandlingen sättas ut.

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med fluvoxamin

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling är vanligt förekommande, särskilt om det har skett abrupt (se avsnitt 4.8). I kliniska prövningar hade ca 12% av patienterna som behandlades med fluvoxamin biverkningar till följd av utsättande. Motsvarande incidens gäller för patienter behandlade med placebo.

Risken för utsättningssymtom kan vara beroende av flera faktorer, inklusive behandlingens duration och dosering samt hastigheten med vilken dosen reduceras.

De vanligaste rapporterade biverkningarna i samband med utsättning av läkemedlet inkluderar: yrsel, sensoriska störningar (inklusive parestesier, synrubbingar och känsla av elektriska stötar), sömnstörningar (inklusive sömnlöshet och intensivt drömmande), agitation, irritabilitet, förvirring, emotionell instabilitet, huvudvärk, illamående och/eller kräkning och diarré, svettning och hjärklappning, tremor och ångest (se avsnitt 4.8).

Vanligtvis är dessa biverkningar milda till måttliga men kan hos vissa patienter vara svåra. De uppträder vanligtvis under de första dagarna efter avbrytande av behandling, men sådana symtom har i mycket sällsynta fall även rapporterats hos patienter som av misstag missat en dos.

I allmänhet är dessa symptom övergående och upphör vanligtvis inom 2 veckor, även om de hos vissa individer kan vara långvariga (2-3 månader eller mer). Det är därför tillrådligt att fluvoxamin trappas ut gradvis under en period av flera veckor eller månader när behandlingen avslutas, beroende på patientens behov (se avsnitt 4.2).

Psykiska sjukdomar

Fluvoxamin skall ges med försiktighet till patienter med mani/hypomani i anamnesen.

Fluvoxamin skall sättas ut om patienten går in i en manisk fas.

Akatisi/psikomotorisk oro

Behandling med fluvoxamin har associerats med utveckling av akatisi som karaktäriseras av en känsla av rastlöshet och psykomotorisk ständig oro, såsom oförmåga att ens sitta eller stå still. Det uppträder företrädesvis inom de första behandlingsveckorna. Hos patienter som utvecklar dessa symtom kan dosökning vara skadlig.

Nervsystemet

Även om fluvoxamin i djurstudier inte har visats ha krampframkallande egenskaper rekommenderas försiktighet när läkemedlet ges till patienter med krampsjukdom i anamnesen. Fluvoxamin bör inte ges till patienter med okontrollerad epilepsi och patienter med kontrollerad epilepsi bör följas upp noggrant. Behandlingen med fluvoxamin skall avbrytas om kramper uppträder eller om anfallsfrekvensen ökar.

I sällsynta fall har utveckling av serotonergt syndrom eller symtom liknande malignt neuroleptiskt syndrom rapporterats i samband med fluvoxaminbehandling, speciellt i kombination med andra serotonerga läkemedel och/eller neuroleptika eller i kombination med buprenorfin eller buprenorfin/naloxon. Om dessa syndrom inträffar ska behandling med fluvoxamin avbrytas eftersom de kan leda till potentiellt livshotande tillstånd. Detta kännetecknas av symtomkluster med hypertermi, stelhet, myoklonus, instabilitet i autonoma nervsystemet, eventuellt med snabba förändringar av basala vitala funktioner, psykiska förändringar såsom förvirring, irritabilitet, extrem oro som progredierar till delirium och koma. Understödjande symtomatisk behandling bör sättas in.

I undantagsfall kan linezolid (ett antibiotikum som är en reversibel, relativt svag icke-selektiv hämmare av MAO) ges i kombination med fluvoxamin under förutsättning att det finns möjlighet för noggrann övervakning och hantering av serotonergt syndrom samt övervakning av blodtryck (se avsnitt 4.3 och 4.5). Om symtom uppstår, bör läkare överväga att avsluta ena eller båda behandlingarna.

Metabolism- och nutritionsstörningar

Liksom för andra SSRI-preparat har hyponatremi rapporterats i sällsynta fall. Denna tycks vara reversibel när fluvoxamin sätts ut. I vissa fall skulle hyponatremin eventuellt vara orsakad av s.k. SIADH-syndrom (inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon). Flertalet rapporter avsåg äldre patienter.

Blodsockernivåerna kan störas (t.ex. hyperglykemi, hypoglykemi, nedsatt glukostolerans), särskilt i början av behandlingen. När fluvoxamin ges till patienter med känd diabetes mellitus, kan dosen antidiabetika behöva justeras.

Ögonsjukdomar

Mydriasis har rapporterats i samband med SSRI-preparat såsom fluvoxamin. Därför ska förskrivning av fluvoxamin ske med försiktighet till patienter med ökat intraokulärt tryck eller med risk för akut trångvinkelglaukom.

Blodsjukdomar

Vid behandling med SSRI förekommer rapporter om följande blödningsstörningar: gastrointestinal blödning, gynekologiska blödningar, SSRI-/SNRI-läkemedel kan öka risken för postpartumblödning (se avsnitt 4.6 och 4.8) och andra blödningar i hud eller slemhinnor. Försiktighet bör iakttas vid behandling med SSRI, speciellt vid behandling av äldre patienter eller vid samtidig användning av ämnen som är kända för att påverka blodplättsfunktionen (t.ex. atypiska antipsykotiska läkemedel, fenotiaziner, tricykliska antidepressiva, acetylsalicylsyra och NSAID) eller blödningsbenägenheten, såväl som patienter med känd blödningsbenägenhet (t.ex. trombocytopeni eller koagulationssjukdom).

Hjärtsjukdomar

Fluvoxamin bör inte ges samtidigt som terfenadin, astemizol eller cisaprid eftersom det kan leda till förhöjda plasmakoncentrationer vilket ger upphov till ökad risk för förlängning av QT-intervallet/Torsade de Pointes.

Eftersom klinisk erfarenhet saknas tillråds särskild uppmärksamhet vid akut hjärtinfarkt.

Dermatologiska effekter

Allvarliga hudreaktioner, några av dem dödliga, inklusive erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, har rapporterats i samband med fluvoxaminbehandling (se avsnitt 4.8). Patienter förefaller ha högst risk för dessa reaktioner i början av behandlingen. Om hudreaktioner uppstår, ska behandling med fluvoxamin omedelbart avslutas och patienten noggrant övervakas.

Elektrokonvulsiv behandling (ECT)

Begränsad klinisk erfarenhet föreligger av samtidig behandling med fluvoxamin och ECT, varför försiktighet rekommenderas.

Sexuell dysfunktion

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) kan orsaka symtom på sexuell dysfunktion (se avsnitt 4.8). Det har förekommit rapporter om långvarig sexuell dysfunktion där symtomen har kvarstått trots utsättning av SSRI-preparat.

CYP2C19-hämning

Eftersom klopidoogrel delvis metaboliseras till dess aktiva metabolit via CYP2C19 kan användning av fluvoxamin, som hämmar aktiviteten hos detta enzym, förväntas leda till minskade läkemedelsnivåer av klopidoogrels aktiva metabolit. Den kliniska relevansen av denna interaktion är oviss. Som en försiktighetsåtgärd bör samtidig användning med fluvoxamin undvikas (se avsnitt 4.5).

Information relaterad till hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Fluvoxamins serotonerga effekter kan förstärkas i kombination med andra serotonerga läkemedel (inkluderande tramadol, buprenorfin, buprenorfin/naloxon, triptaner, linezolid, SSRI och beredningar av johannesört) och kan leda till ett potentiellt livshotande tillstånd (se även avsnitt 4.4).

Fluvoxamin har använts i kombination med litium vid behandling av svårt sjuka, läkemedelsresistenta patienter. Litium (och eventuellt också tryptofan) förstärker dock fluvoxamins serotonerga effekter. Kombinationen bör användas med försiktighet på patienter med svår läkemedelsresistent depression.

Hos patienter som behandlas med perorala antikoagulantia och fluvoxamin kan blödningsrisken öka och dessa patienter bör därför följas upp noggrant.

Liksom vid behandling med andra psykotropa läkemedel bör patienten undvika alkohol vid behandling med fluvoxamin.

MAO-hämmare

Fluvoxamin skall inte användas i kombination med MAO-hämmare inklusive linezolid på grund av risken för serotonin syndrom (se även avsnitt 4.3 och 4.4).

Effekten av fluvoxamin på den oxidativa metabolismen av andra läkemedel

Fluvoxamin kan hämma metabolismen av läkemedel som metaboliseras av vissa cytokrom P450 isoenzymer (CYP: er). En stark hämning av CYP1A2 och CYP 2C19 visas i *in vitro* och *in vivo*-studier. CYP2C9, CYP2D6 och CYP3A4 hämmas i mindre utsträckning. Läkemedel som till stor del metaboliseras via dessa isoenzym elimineras långsammare och kan uppvisa högre plasmakoncentrationer vid samtidig administrering med fluvoxamin.

För pro-drugs som klopido­grel som aktiveras via ovan nämnda CYP:er kan plasmakoncentrationen av den aktiva substansen/metaboliten vara lägre vid samtidig administrering med fluvoxamin. Som en försiktighetsåtgärd bör samtidig användning av klopido­grel och fluvoxamin undvikas.

Samtidig behandling med fluvoxamin och dessa läkemedel bör inledas med eller anpassas till den lägre delen av dosintervallet. Plasmakoncentration, effekter eller biverkningar av samtidigt administrerade läkemedel bör övervakas och respektive dos bör minskas om nödvändigt. Detta är speciellt relevant för läkemedel med smalt terapeutiskt index.

Komponenter med smalt terapeutiskt index

Samtidig användning av fluvoxamin och läkemedel med smalt terapeutiskt index (som takrin, teofyllin, metadon, mexiletin, fenytoin, karbamazepin och cyklosporin) bör följas upp noggrant när dessa läkemedel metaboliseras uteslutande eller genom en kombination av CYP hämning av fluvoxamin.

Dosen av dessa läkemedel bör anpassas vid behov.

Med anledning av det smala terapeutiska indexet för pimozid och dess kända förmåga att förlänga QT-intervallet är samtidig användning av pimozid och fluvoxamin kontraindicerad - se avsnitt 4.3,

En ökning av tidigare stabila plasmakoncentrationer av de tricykliska antidepressiva (t.ex. klomipramin, imipramin, amitriptylin) och neuroleptika (t.ex. klopazepin, olanzapin, quetiapin) som till stor del metaboliseras via cytokrom P450 1A2 har rapporterats när de ges tillsammans med fluvoxamin. En minskning av dosen av dessa läkemedel bör övervägas om behandling med fluvoxamin sätts in.

Plasmanivåerna av oxidativt metaboliserade bensodiazepiner (t.ex. triazolam, midazolam, alprazolam och diazepam) förmodas öka vid samtidig administrering av fluvoxamin. Dosen av dessa bensodiazepiner bör sänkas vid samtidig administrering av fluvoxamin.

Eftersom plasmakoncentrationerna av ropinirol kan öka i kombination med fluvoxamin, vilket ökar risken för överdos, kan övervakning och minskning av dosen av ropinirol vara nödvändig under behandling med och efter utsättande av fluvoxamin.

Eftersom plasmakoncentrationer av propranolol ökar i kombination med fluvoxamin kan dosen av propranolol behöva sänkas.

När det ges med fluvoxamin, var plasmakoncentrationen av warfarin avsevärt ökad och protrombintiden förlängd.

Fall av ökade biverkningar

Enstaka fall av hjärttoxicitet har rapporterats när fluvoxamin kombinerats med tioridazin.

Plasmanivåerna av koffein förmodas öka vid samtidig administrering av fluvoxamin. Patienter som intar stora kvantiteter koffeinnehållande drycker bör därför minska sitt intag vid behandling med fluvoxamin om biverkningar av koffein observeras (tremor, palpitationer, illamående, oro, sömnsvårigheter).

Terfenadin, astemizol, cisaprid, sildenafil (se även avsnitt 4.4).

Fluvoxamin påverkar inte plasmakoncentrationen av digoxin.

Fluvoxamin påverkar inte plasmakoncentrationen av atenolol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Epidemiologiska data tyder på att användning av SSRI vid graviditet, särskilt i slutet av graviditeten, kan öka risken för persistent pulmonell hypertension hos den nyfödde (PPHN). Den observerade risken var ungefär 5 fall per tusen graviditeter. Hos de som inte använder SSRI förekommer 1 till 2 fall PPHN per tusen graviditeter.

Reproduktionstoxikologiska studier på djur visar på behandlingsrelaterade ökningar av embryotoxicitet (embryofetal död, abnormiteter i fostrets öga). Relevansen för människa är okänd. Säkerhetsmarginalen för reproduktiv toxicitet är okänd (se avsnitt 5.3).

Fevarin ska inte användas under graviditet om inte kliniska tillstånd att kvinnan behöver behandling med fluvoxamin.

Observationsdata tyder på ökad risk (mindre än en fördubbling) för postpartumblödning efter exponering för SSRI-/SNRI-läkemedel under den sista månaden före förlossningen (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Enstaka fall av utsättningssymtom hos det nyfödda barnet har beskrivits efter användning av fluvoxamin i slutet av graviditeten.

Vissa nyfödda, som exponerats för SSRI under tredje trimestern, upplever svårigheter vid intag av föda och/eller andningssvårigheter, kramper, instabil temperatur, hypoglykemi, onormala muskeltonus, darrningar, cyanos, irritabilitet, letargi, somnolens, kräkningar, sömnsvårigheter och ständig gråt och kräver förlängd sjukhusvistelse.

Amning

Fluvoxamin utsöndras i bröstmjolk. Fevarin bör därför inte användas under amningsperioden.

Fertilitet

Reproduktionstoxikologiska studier på djur har visat att Fevarin försämrar manlig och kvinnlig fertilitet. Säkerhetsmarginalen för denna effekt har inte identifierats. Relevansen av dessa fynd för människa är okänd (se avsnitt 5.3).

Data från djurstudier har visat att fluvoxamin kan påverka spermakvaliteten (se avsnitt 5.3). Rapporter från fall hos människa med vissa SSRI har visat att påverkan på spermakvaliteten är reversibel. Påverkan på human fertilitet har ännu inte observerats.

Fevarin ska inte användas av patienter som försöker bli gravida såvida inte patientens kliniska tillstånd kräver behandling med fluvoxamin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fluvoxamin i doser upp till 150 mg har ingen eller obetydlig påverkan på förmågan att köra bil och använda maskiner. Hos friska frivilliga har ingen effekt noterats på sådan psykomotorisk förmåga som krävs vid bilkörning eller användning av maskiner. Somnolens har emellertid rapporterats vid behandling med fluvoxamin. Försiktighet rekommenderas därför tills den individuella reaktionen på läkemedlet är känd.

4.8 Biverkningar

Biverkningar, rapporterade från kliniska prövningar i nedan angivna frekvenser, är ofta förknippade med sjukdomstillståndet och inte nödvändigtvis relaterade till behandlingen. Frekvensindelning: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA klassificering av organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt	Ingen känd frekvens
Endokrina systemet					Hyperprolaktinemi, inadekvat antidiuretisk hormonsekretion.
Metabolism och nutrition	Anorexi				Hyponatremi, viktökning, viktninskning
Psykiska störningar		Hallucinationer, förvirring, aggression	Mani		Själv mordstankar (se avsnitt 4.4)
Centrala och perifera nervsystemet	Agitation, nervositet, ångest, sömnsvärigheter, somnolens, tremor, huvudvärk, yrsel	Extrapyramidala symtom, ataxi	Konvulsioner		Serotonergt syndrom, neuroleptiskt malignt syndrom-liknande händelser, parestesi, dysgeusi och SIADH har rapporterats (se även avsnitt 4.4).

					Psykomotorisk rastlöshet/akatisi (se avsnitt 4.4).
Ögon					Glaukom, mydriasis
Njurar och urinvägar					Miktionsbesvär (som urinretention, urininkontinens, pollakiuri, nokturi och enures)
Hjärtat	Palpitationer/takykardi				
Blodkär		(Ortostatisk) hypotension			Blödning (t ex gastrointestinal blödning, ekkymos, purpura)
Magtarmkanalen	Buksmärtor, förstoppning, diarré, muntorrhet, dyspepsi, illamående, kräkningar				
Lever och gallvägar			Störd leverfunktion		
Hud och subkutan vävnad	Hyperhidros, svettningar	Överkänslighetsreaktioner i huden (bl.a. hudutslag, klåda, angioödem)	Fotosensibilitet		Stevens-Johnsons syndrom***/Toxisk epidermal nekrolys***, Erythema multiforme***
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi, myalgi			**Benfrakturer
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Fördröjd ejakulation	Galaktorré		Anorgasmi, menstruationsrubbnings (som amenorré, hypomenorré, metrorragi, menorrhagi), postpartumblödning****
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Asteni, sjukdomskänsla				Utsättningsyndrom inkluderande neonatalt utsättningsyndrom (se avsnitt 4.6)

* Illamående, ibland tillsammans med kräkningar är det vanligaste symtomet i samband med behandling med fluvoxamin. Denna biverkan avtar vanligtvis under de första två behandlingsveckorna.

**** Klasseffekt**

Epidemiologiska studier som främst har utförts på patienter 50 år och äldre, visar en ökad risk för benfraktur hos patienter som behandlas med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och tricykliska antidepressiva (TCA). Mekanismen bakom denna risk är okänd.

***Uppskattad frekvens av rapporterade biverkningarna efter lansering; inte observerat i placebo-kontrollerade kliniska studier.

****Denna biverkning har rapporterats för den terapeutiska klassen SSRI-/SNRI-läkemedel (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Fall av suicidtankar och suicidalt beteende har rapporterats i samband med fluvoxaminbehandling eller i samband med utsättning av behandlingen (se avsnitt 4.4).

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med fluvoxamin

Avbrytande av behandling med fluvoxamin (särskilt när det sker abrupt) medför ofta utsättningssymtom. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier, synrubbingar och känsla av elektriska stötar), sömnstörningar (inklusive sömnlöshet och intensivt drömmande), agitation eller ångest, irritabilitet, förvirring, emotionell instabilitet, illamående och/eller kräkning och diarré, svettningar och palpitationer, huvudvärk och tremor är de vanligast rapporterade reaktionerna. I allmänhet är dessa symtom milda till moderata och upphör spontant, men hos vissa patienter kan de vara svåra och/eller ha förlängd duration. Därför rekommenderas ett stegvis utsättande när behandling med fluvoxamin ska avslutas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Pediatrisk population

Följande vanliga biverkningar med högre incidens än placebo rapporterades från en 10 veckors placebokontrollerad prövning på barn och ungdomar med tvångssyndrom: sömnsvårigheter, asteni, agitation, hyperkinesi, sömnighet och dyspepsi. Allvarliga biverkningar i studien var bl.a. agitation och hypomani.

Konvulsioner hos barn och ungdomar har rapporterats vid användning utanför kliniska prövningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Symtom

Symtomen omfattar bl.a. gastrointestinala besvär (illamående, kräkningar och diarré) sömnighet och yrsel. Hjärtpåverkan (takykardi, bradykardi, hypotoni), störd leverfunktion, kramper och koma har också rapporterats.

Fluvoxamin har bred säkerhetsmarginal vid överdosering. Dödsfall till följd av överdos av enbart fluvoxamin har varit mycket sällsynta sedan medlet introducerades på marknaden. Den högsta dokumenterade dos av fluvoxamin som intagits av en patient är 12 g. Denna patient

tillfrisknade fullständigt. Enstaka allvarliga komplikationer har observerats vid avsiktlig överdos av fluvoxamin i kombination med andra läkemedel.

Behandling

Specifik antidot mot fluvoxamin saknas. I händelse av överdos skall ventrikeltömning utföras så snart som möjligt efter tablettintag och symtomatisk behandling ges. Upprepad tillförsel av aktivt kol, som vid behov kombineras med ett osmotiskt verkande laxermedel, rekommenderas. Forcerad diures eller dialys ger troligtvis inte önskad effekt.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antidepressivum, selektiv serotoninåterupptagshämmare. ATC-kod: N06AB08

Verkningsmekanismen för fluvoxamin anses bero på selektiv hämning av serotoninåterupptaget i hjärnans neuron. Noradrenerga processer påverkas minimalt. Receptorbindningsstudier har visat att fluvoxamin har försumbar bindningskapacitet till alfa-adrenerga, beta-adrenerga, histaminerga, muskarinkolinerga, dopaminerga och serotonerga receptorer.

I en placebokontrollerad prövning på 120 patienter i åldern 8-17 år med tvångssyndrom observerades en statistiskt signifikant förbättring i hela studiepopulationen efter tio veckors behandling med fluvoxamin. En undergruppsanalys visade förbättring på C-YBOCS-skalan hos barn, medan ingen effekt noterades hos ungdomar. Medeldoserna var 158 respektive 168 mg/dag.

Dossvär

Inga formella kliniska prövningar har genomförts där dossvaret av fluvoxamin har undersökts. Enligt klinisk erfarenhet kan dock upptitrering av dosen vara till fördel för vissa patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Fluvoxamin absorberas fullständigt efter peroral tillförsel. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 3-8 timmar efter dosintag. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten är 53% på grund av förstapassagemetabolism.

Fluvoxamins farmakokinetiska egenskaper påverkas inte av samtidigt födointag.

Distribution

Fluvoxamins bindningsgrad till plasmaproteiner *in vitro* är 80%. Distributionsvolymen hos människa är 25 l/kg.

Metabolism

Fluvoxamin genomgår omfattande metabolism i levern. Även om CYP2D6 *in vitro* är det huvudsakliga isoenzymet vid metaboliseringen av fluvoxamin är plasmakoncentrationen hos långsamma metaboliserare med avseende på CYP2D6 inte mycket högre än hos snabba metaboliserare.

Genomsnittlig halveringstid i plasma är ungefär 13-15 timmar efter en enstaka dos och något längre (17-22 timmar) efter upprepad dosering, då plasmanivåer vid steady state vanligtvis uppnås inom 10-14 dagar.

Fluvoxamin genomgår omfattande metabolism i levern, huvudsakligen via oxidativ demetylering till åtminstone nio metaboliter som utsöndras via njurarna. De två huvudmetaboliterna uppvisar försumbar farmakologisk aktivitet. De övriga metaboliterna förväntas inte vara farmakologiskt aktiva.

Fluvoxamin är en potent hämmare av CYP1A2 och CYP2C19. Man fann en måttlig hämning av CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4.

Fluvoxamin uppvisar linjär farmakokinetik för enstaka doser. Koncentrationerna vid steady state är högre än de som räknats fram utifrån singeldosdata och denna oproportionerliga ökning är mer uttalad vid högre dygnsdoser.

Särskilda patientgrupper

Fluvoxamins farmakokinetiska egenskaper är likartade hos friska vuxna, äldre patienter och patienter med njurinsufficiens. Metabolismen av fluvoxamin är försämrad hos patienter med leversjukdom.

Plasmakoncentration av fluvoxamin vid steady state var dubbelt så hög hos barn (6-11 år) som hos ungdomar (12-17 år). Plasmakoncentrationen hos ungdomar är likartad den hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenes och mutagenesis

Det finns inga bevis på karcinogenicitet eller mutagenicitet med fluvoxamin.

Fertilitet och reproduktionstoxicitet

Djurstudier på manlig och kvinnlig fertilitet visade minskat parningsbeteende, minskat antal spermier och fertilitetsindex och ökning av äggstockens vikt på nivåer högre än för human exponering. Effekterna observerades vid exponering > 2 gånger högre än exponeringen vid maximal terapeutisk dos. Eftersom det inte finns någon säkerhetsmarginal mellan exponering vid NOAEL i reproduktionsstudierna och exponeringen vid maximal terapeutisk dos kan en risk för patienterna inte uteslutas.

Reproduktionstoxikologiska studier på råttor har visat att fluvoxamin:

är embryotoxiskt (ökad embryofetal död [resorption], ökad fetal ögon avvikelse [vikt näthinna], minskad fostervikt och försenad benbildning).

Effekterna på fostervikt och förbening är sannolikt sekundära till maternell toxicitet (minskad maternell kroppsvikt och kroppsviktsökning).

Dessutom fann man en ökad incidens för perinatal mortalitet bland ungarna i pre-och postnatale studier.

Säkerhetsmarginalen för reproduktionstoxicitet är okänd.

Fysiskt och psykiskt beroende

Risken för missbruk, tillvänjning och fysiskt beroende har studerats i en icke-human primatmodell. Inga tecken på beroendeutveckling har observerats.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärnor:

Mannitol

Majsstärkelse

Pregelatiniserad stärkelse

Natriumstearylfumarat

Vattenfri kolloidial kiseldioxid

Filmdragering:

Hypromellos

Makrogol 6000

Talk

Titandioxid (färgämne E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning av PVC/PVDC/Aluminium.

Förpackningsstorlekar:

50 mg filmdragerade tabletter: 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 och 250 tabletter

100 mg filmdragerade tabletter: 15, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120 eller 250 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatis AB

Box 23033

104 35 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fevarin 50 mg: 11182

Fevarin 100 mg: 11183

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 juni 1990

Datum för den senaste förnyelsen: 21 juni 2009

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-03-04