

Кратка характеристика на продукта

fevarin[®]/феварин

(fluvoxamine maleate)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Fevarin[®] 50 филмирани таблетки по 50 mg
Fevarin[®] 100 филмирани таблетки по 100 mg

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество: fluvoxamine maleate
Всяка таблетка съдържа 50 mg или 100 mg fluvoxamine maleate.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Бели делими таблетки с филмово покритие за орално приложение.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

- Лечение на депресивни епизоди
- Лечение на обесивно компулсивно разстройство (ОКР)

4.2. Дозировка и начин на приложение

4.2.1. Дозировка

А. Депресия

1. За лечение на депресивно заболяване:

- Препоръчваната начална дозировка за възрастни е: 50 или 100 mg дневно!
- Обичайно ефективната дозировка е 100 mg дневно!
- Прилагани са дози до 300 mg дневно!

Продължителност на лечението при депресия:

Най-малко 6 месеца след възстановяване от депресивния епизод - съгласно консенсуса на СЗО за лечението с антидепресанти.

2. За профилактика на нов депресивен епизод се препоръчва:

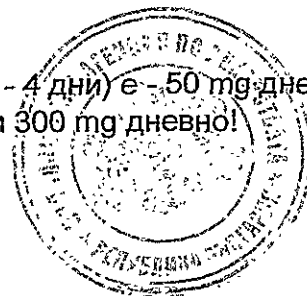
- еднократна дозировка от 100 mg дневно!

Няма данни за приложението на fluvoxamine при деца с депресивно заболяване!

Б. Обесивно компулсивно разстройство (ОКР)

- Препоръчвана начална дозировка (за първите 3 - 4 дни) е - 50 mg дневно!
- Обичайно ефективната дозировка е между 100 и 300 mg дневно!
- Максимални дозировки:
 - за възрастни: 300 mg дневно

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към	4887, 7825
разрешение за употреба №	25.07.07
640110.06.03	Меню



- за деца над 8 години и юноши - 200 mg дневно

Продължителност на лечението при ОКР:

- При пациенти, които отговарят на лечението, се препоръчва то да продължи повече от 10 седмици, поради хроничния характер на заболяването
- При пациенти, които не отговарят на лечението в рамките на 10 седмици, е необходимо преразглеждане на лечението
- Според някои клиницисти при добър отговор на фармакотерапията, може да се добави и психотерапия

4.2.2. Общи препоръки към дозировката

- Дозировката трябва да се съобразява с индивидуалния отговор на пациента!
- Дозировката се увеличава постепенно до постигане на ефективната дозировка!
- Пациентът трябва да остане на най-ниската ефективна дозировка!
- Дозировки от 50 до 150 mg дневно се прилагат еднократно, за предпочитане вечер!
- За дозировки над 150 mg се препоръчва разделен прием (2 - 3 пъти дневно)!
- Необходимостта от лечение трябва да се преценява периодично!

4.2.3. Начин на приложение

Таблетките **fluvoxamine** трябва да се гълтат цели с вода, без да се дъвчат.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към някоя от съставките на продукта (вж. списъка с ексципиентите)
- Едновременно приложение на **fluvoxamine** с инхибитори на моноаминооксидазата (MAO инхибитори)

А. Приложение на **fluvoxamine** след MAO инхибитори може да започне:

- 2 седмици от прекъсване на лечението с необратим MAO инхибитор
- 1 ден от прекъсване на лечението с обратим MAO инхибитор (напр. moclobemide).

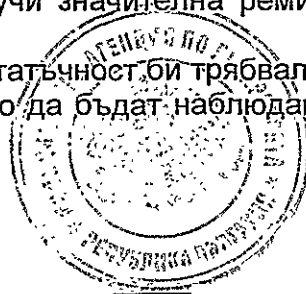
Б. Приложение на MAO инхибитор след **fluvoxamine**:

- 1 седмица от прекъсване на лечението с **fluvoxamine**.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Възможността от опит за самоубийство е присъща за пациентите, страдащи от депресивно заболяване и може да продължи, докато се получи значителна ремисия. Това води до необходимост от наблюдение на пациентите.

Пациенти страдащи от чернодробна или бъбречна недостатъчност, би трябвало да започнат лечение с по-ниски дози. В тези случаи е необходимо да бъдат наблюдавани внимателно.



Лечението с **fluvoxamine** в редки случаи предизвиква повишаване на чернодробните ензими, обикновено придружено от клинични симптоми. В такива случаи лечението би трябвало да бъде прекъснато.

Контрола на нивото на кръвна захар може да бъде нарушена, особено в ранния етап на лечението. Това може да се наложи адаптиране на дозовия режим при използване на антидиабетичните средства.

Въпреки, че при опитите с животни **fluvoxamine** не предизвиква конвулсии, препоръчва се внимание, когато се прилага при пациенти с история за конвулсивно разстройство. Лечение с **fluvoxamine** би трябвало да се избягва при пациенти с нестабилна епилепсия. Пациентите с овладяна епилепсия е необходимо да бъдат наблюдавани внимателно. Лечението би трябвало да се прекъсне, ако се появят припадъци или ако се увеличи честотата на припадъците.

В доста редки случаи се съобщава за развитие на серотонинов синдром или за случаи, подобни на невролептичният малигнен синдром, които се свързват с лечението с **fluvoxamine**, особено когато се прилага в комбинация с други серотонинергични и/или невролептични средства. Тъй като тези синдроми биха могли да предизвикат потенциално живото-заплашващи състояния, се препоръчва лечението с **fluvoxamine** да се прекрати, ако се появят такива признаци. Те се характеризират с група симптоми като хипертермия, скованост, миоклонус, автономна нестабилност с възможни бързи промени на виталните показатели и на психическото състояние, включително обърканост, раздразнителност, свръх възбуда, прогресираща до делириум и кома). В тези случаи се препоръчва да се започне поддържащо симптоматично лечение.

Както и при другите ССРИ, понякога се съобщава за хипонатриемия, която е обратима при спиране на **fluvoxamine**. Някои от случаите, може би се дължат на синдрома на нарушена секреция на антидиуретичния хормон. Повечето съобщения се отнасят за пациенти в напреднала възраст.

Има съобщения за кожни кръвоизливи, като екхимози и пурпура, при използване на ССРИ. Препоръчва се внимание при пациенти, приемащи ССРИ, едновременно с лекарствени продукти, действащи върху тромбоцитната функция (напр. атипични антипсихотични средства и фенотиазини, повечето средства, подтискащи агрегацията на тромбоцитите, аспирин, НСПВС), а така също и при анамнестични данни за кръвоизливи.

При комбинация с **fluvoxamine**, плазмените концентрации на *terfenadine*, *astemizole*, *cisapride* биха могли да се повишат, което да доведе до увеличаване риска от удължаване на QT/QTc по *Torsade de Pointes*. Поради това **fluvoxamine** не се препоръчва да се прилага едновременно с тези продукти.

Данните от пациенти в старческа възраст не показват клинически значими различия в сравнение с по-младите, при нормални дневни дози. Все пак увеличението на дозата би трябвало да бъде по-бавно при такива пациенти и е необходимо внимателно да бъдат наблюдавани.

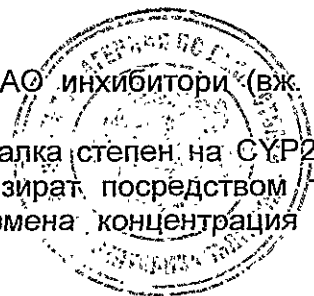
Fluvoxamine може да предизвика незначително забавяне на сърдечния пулс (с 2-6 удара в минута).

Поради липсата на клиничен опит при деца, употребата на **fluvoxamine** за лечение на депресия не може да се препоръчва.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Fluvoxamine не би трябвало да се употребява с MAO инхибитори (вж. 4.3. Противопоказанията).

Fluvoxamine е силен инхибитор на CYP1A2 и в по-малка степен на CYP2C и CYP3A4. Лекарства, които до голяма степен се метаболизират посредством тези изоензими се елиминират по-бавно и имат по-висока плазмена концентрация при



едновременния им прием с **fluvoxamine**. Това е особено приложимо за лекарства с тесен терапевтичен индекс. Тези пациенти е необходимо да бъдат наблюдавани внимателно и ако е необходимо да бъде препоръчано адаптиране на дозата на тези лекарства.

Fluvoxamine има много малък инхибиторен ефект върху CYP2D6 и изглежда не действа на не-окислителния метаболизъм и отделянето от бъбреците.

CYP1A2

Има съобщения за повишаване на предишни стабилни плазмени нива на трициклични антидепресанти (напр. clomipramine, imipramine, amitriptyline) и невролептици (напр. clozapine, olanzapine), които до голяма степен се метаболизират чрез cytochrome P450 1A2, когато се дават едновременно с **fluvoxamine**. В тези случаи би трябвало да се обсъжда намаляване на дозата на тези лекарства, ако лечението е започнато с **fluvoxamine**.

Пациенти, на които се дава едновременно **fluvoxamine** и CYP1A2 метаболизиращи лекарства с тесен терапевтичен индекс (като напр. tacrine, theophylline, methadone, mexiletine), би трябвало внимателно да бъдат наблюдавани. Ако е необходимо, се препоръчва адаптиране на дозата на тези лекарства.

Когато се дава с **fluvoxamine**, плазмената концентрация на warfarin значително се повишава и протромбиновото време се удължава.

Съобщават се изолирани случаи на сърдечна токсичност, когато **fluvoxamine** се комбинира с thioridazine.

Тъй като плазмената концентрация на propranolol се увеличава при едновременен прием с **fluvoxamine**, то дозата на propranolol трябва да се намали.

Възможно е плазменото ниво на coffeeine да се увеличава при едновременния му прием с **fluvoxamine**. В този случай на пациенти, които консумират напитки с високо съдържание на coffeeine, се препоръчва да намалят тяхната употреба по време на лечението с **fluvoxamine**. С това ще се намалят наблюдаваните страничните ефекти на coffeeine (като напр. тремор, палпитация, повръщане, безпокойство, безсъние).

Тъй като плазмената концентрация на goripinol може да се повиши в комбинация с **fluvoxamine**, това би довело до повишаване риска от предозиране. Това води до необходимост от наблюдение на пациентите и до намаляване на приема на goripinol по време на лечението с **fluvoxamine**. Най-накрая може да се препоръча неговото спиране.

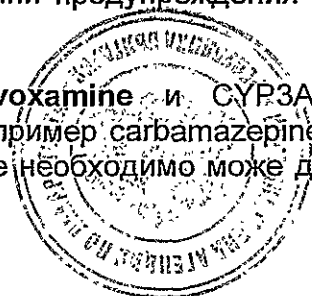
CYP2C

Пациентите, на които се прилага едновременно **fluvoxamine** и лекарства метаболизирани с CYP2C, с тесен терапевтичен индекс (като напр. phenytoin) е необходимо да бъдат наблюдавани внимателно и може да се препоръча адаптиране на дозата на тези лекарства.

CYP3A4

За Terfenadine, astemizole, cisapride: (виж т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба.)

Пациенти, на които се прилага едновременно **fluvoxamine** и CYP3A4 метаболизирани лекарства с тесен терапевтичен индекс (като например carbamazepine, ciclosporin) би трябвало да бъдат внимателно наблюдавани. Ако е необходимо може да се препоръча адаптиране на дозата на тези лекарства.



Плазмените нива на бензодиазепини, метаболизирани чрез окисление (като напр. triazolam, midazolam, alprazolam и diazepam) е възможно да се увеличават при едновременния им прием с **fluvoxamine**. Дозата на тези бензодиазепини би трябвало да бъде намалена по време на приема им с **fluvoxamine**.

Глюкуронидиране!

Fluvoxamine не повлиява плазмената концентрация на digoxin.

Бъбречна екскреция

Fluvoxamine не повлиява плазмената концентрация на atenolol.

Фармакодинамични взаимодействия

Серотонинергичното действие на **fluvoxamine** би могло да се засили, когато се използва с други серотонинергични средства (включително триптани, tramadol, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина и лекарства, съдържащи жълт кантарион). (виж т.4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба).

Fluvoxamine може да се използва в комбинация с lithium при лечение на тежко болни, медикаментозно-резистентни пациенти. Lithium (и вероятно също tryptophan) засилват серотонинергичното действие на **fluvoxamine**. Тази комбинация е необходимо да се използва с повишено внимание при пациенти с тежка медикаментозно-резистентна депресия.

При пациенти на перорални антикоагуланти и **fluvoxamine**, има възможност да се увеличи риска от хеморагия и тези пациенти би трябвало да бъдат внимателно наблюдавани.

Както и при другите психотропни лекарства се препоръчва да се избягва употребата на алкохол!

4.6. Бременност и кърмене

Данните от ограничения брой пациентки приемали **fluvoxamine** по време на бременности не са показали странични ефекти от **fluvoxamine** при бременност. За момента липсват съответни други епидемиологични данни.

Изследванията на репродуктивността с високи дозировки при животни, не показват нарушение на фертилитета, репродуктивните възможности или тератогенно действие върху потомството. Когато се предписва на бременни жени е необходимо да бъдат предупреждавани.

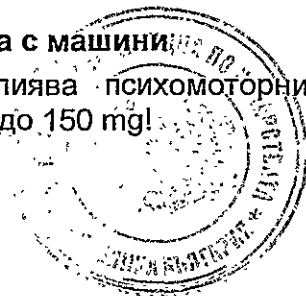
Описани са изолирани случаи на симптоми на "синдром на отнемане" при новородени, когато **fluvoxamine** е употребяван към края на бременността.

Fluvoxamine се излъчва чрез кърмата в малки количества!

Затова **fluvoxamine** не би трябвало да се употребява от жени, които кърмят.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

• При здрави доброволци **fluvoxamine** не повлиява психомоторните умения за шофиране и работа с машини – прилаган в дозировки до 150 mg!



- По време на лечение с **fluvoxamine** се съобщава за сомнолентност, което налага повишено внимание до определяне индивидуалния отговор от лечението!

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-често наблюдаваният симптом при лечение с **fluvoxamine** е гадене, понякога придружено с повръщане, което обикновено отзвучава след първите 2 седмици. Другите странични реакции наблюдавани при клиничните изследвания с честота, посочена по-долу по-скоро са свързани със заболяването и не се свързват задължително с лечението

Обичайни (честота 1 – 10 %):

Соматични: астения, главоболие, неразположение

Сърдечно съдови: палпитации/тахикардия

Храносмилателна система: коремна болка, анорексия, констипация, диария, сухота в устата, диспепсия

Нервна система: възбуда, тревожност, замайване, безсъние, безпокойство, сомнолентност, тремор

Кожа: изпотяване

Необичайни (честота < 1%):

Сърдечно съдови: ортостатична (постурална) хипотония

Скелетно мускулни: артралгия, миалгия;

Нервна система: атаксия, объркване, екстрапирамидни симптоми, халюцинации

Урогенитални: абнормна (забавена) еякулация

Кожа: реакция на свръхчувствителност (вкл. обрив, сърбеж, ангиодема)

Редки (честота < 0.1%):

Храносмилателна система: нарушения в чернодробната функция

Нервна система: гърчове, мания

Урогенитални: галакторея

Кожа: фоточувствителност

Други неблагоприятни случаи наблюдавани по време на пост маркетинговия период

Съобщава се за нарастване или загуба на тегло.

Съобщава се рядко за серотонинов синдром, подобен на невролептичен малигнен синдром, хипонатриемия и синдром на нарушена секреция на антидиуретичния хормон. (виж т.4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба.)

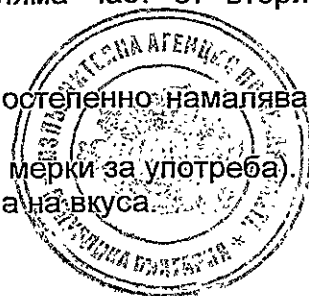
Възможно е да се появят вторични реакции на отнемане при спиране на лечението с **fluvoxamine**, въпреки че наличните предклинични и клинични данни не сочат, че лечението е причина за това.

Съобщава се за следните симптоми при спиране на продукта: виене на свят, парестезия, главоболие, повръщане и безпокойство. По-голяма част от вторичните реакции са леки и самоограничаващи се.

При спиране на лечението, е необходимо да се препоръча постепенно намаляване на дозите!

Хеморагия (виж т.4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба).

Много рядко се съобщава за парестезия, аноргазмия и промяна на вкуса.



4.9. Предозиране

Симптоми

Най-честите симптоми при предозиране включват:

- гастро-интестинални оплаквания (гадене, повръщане и диария)
- сомнолентност, замайване
- сърдечни нарушения (тахикардия, брадикардия, хипотония)
- нарушения в чернодробната функция
- гърчове, кома

Fluvoxamine има много широка граница на безопасност при предозиране. От пускането му на пазара, има извънредно рядко съобщения за случаи на смърт, които се дължат само на **fluvoxamine**.

Най-високата документирана дозировка на **fluvoxamine**, погълната от пациент е 12 g. Този пациент се е възстановил напълно.

В редки случаи са наблюдавани по-сериозни оплаквания, вследствие на умишлено предозиране, но при комбинация на **fluvoxamine** с други лекарства.

Антидоти и спешни мерки при предозиране

Не съществува специфичен антидот на **fluvoxamine**.

В случай на предозиране стомахът трябва да се изпразни възможно най-скоро след поглъщане на препаратите и да се проведе симптоматично лечение.

Препоръчва се и неколккратно приложение на медицински въглен, а ако е необходимо може да се съпътства и с осмотични лаксативи.

Форсираната диуреза и диализата най-вероятно нямат практическо значение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антидепресант/инхибитор на обратния захват на серотонина

АТС код: N06AB08

Счита се, че механизмът на действие на **fluvoxamine** е свързан със селективното инхибиране на обратното поемање на серотонина в мозъчните неврони. Участието в норадренергичните процеси е минимално.

Fluvoxamine има незначителен свързващ капацитет към алфа-адренергичните, бета-адренергичните, хистаминергичните, мускаринохолинергичните, допаминергичните или серотонинергичните рецептори, доказан чрез изследванията за рецепторно свързване.

5.2. Фармакокинетични свойства

Fluvoxamine се резорбира цялостно след орално приложение. Максимални плазмени концентрации се достигат след 3 - 8 часа. Средната абсолютна бионаличност е 53%, дължаща се на предсистемен чернодробен метаболизъм.

Фармакокинетиката на продукта не се влияе от едновременния прием с храна.



Разпределение

Свързването на **fluvoxamine** с човешките плазмени протеини е около 80% *in vitro*. Обемът на разпределение в човека е 25 l/kg.

Метаболизъм

Fluvoxamine претърпява значителен метаболизъм в черния дроб. Въпреки че CYP2D6 *in vitro* е главния изоензим включен в метаболизма на **Fluvoxamine**, плазмената концентрация на чистия метаболит за CYP2D6 е не толкова висока, колкото на екстензивния метаболит.

Средният плазмен полу-живот е приблизително 13 - 15 часа след еднократен прием и малко повече (17 - 22 часа) при повторно дозиране. Плазмени *steady-state* нива обикновено се достигат след 10 - 14 дни.

Fluvoxamine претърпява значителна трансформация в черния дроб, главно чрез окислително деметилиране до най-малко девет метаболита, които се екскретират през бъбреците. Двата основни метаболита показват незначителна фармакологична активност. Другите не се очакват да са фармакологично активни.

Fluvoxamine е мощен инхибитор на CYP1A2 и средно мощен инхибитор на CYP2C и CYP3A4, и с малък инхибиторен ефект върху CYP2A6.

Fluvoxamine показва линейна фармакокинетика при еднократни дози. Равновесната концентрация е по-висока от изчислената от данните за единичната доза и е диспропорционално по-висока при по-висока дневна доза.

Специална група Пациенти

Фармакокинетиката на **fluvoxamine** е подобна при здрави възрастни пациенти, стари пациенти и пациенти с бъбречна недостатъчност. Метаболизма на **fluvoxamine** е понижен при пациенти с чернодробни заболявания.

Равновесните плазмени концентрации на **fluvoxamine** са два пъти по-високи при деца (6-11 годишни) в сравнение с юноши (12-17 годишни). Плазмената концентрация при юноши е еднаква с тази при възрастни.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Канцерогенно и мутагенно действие, нарушения във фертилитета

Няма данни за канцерогенно и мутагенно действие или нарушения във фертилитета при приложение на **fluvoxamine**.

Бременност

Репродукционните изследвания при животни с високи дозировки не показват данни за нарушения във фертилитета, репродуктивните възможности или тератогенен ефект върху потомството.

Физическа и психологична зависимост

Възможността за злоупотреба, толеранс и физическа зависимост са изследвани върху примати. Не е установена зависимост.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на ексципиентите и техните количества

Състав на 1 таблетка	Fevarin®50	Fevarin®100
<i>В сърцевината на таблетката</i>	<i>mg</i>	<i>mg</i>
Mannitol	152	303
Maize starch	40	80
Pregelatinised starch	6	12
Sodium stearile fumarate	1.8	3.5
Colloidal anhydrous silica	0.8	1.5
<i>В обвивката на таблетката (приблизителни количества)</i>	<i>mg</i>	<i>mg</i>
Methylhydroxypropylcellulose (4-6 mPa.s)	4.1	5.6
Polyethylene glycol 6000	1.5	2.0
Talc	0.3	0.4
Titanium dioxide (E171)	1.5	2.1

Важно за диабетиците!

Таблетите Fevarin® не съдържат лактоза и захар (E121)!

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

3 години, ако се съхранява в оригиналните здрави опаковки при температура, под 25°C.

6.4. Специални условия на съхранение

На сухо и защитено от директна слънчева светлина място!

6.5. Данни за опаковката

Fevarin®50, опаковки по 30 филмирани таблетки в PVC/PVDC-алуминиеви блистери.

Fevarin®100, опаковки по 30 филмирани таблетки в PVC/PVDC-алуминиеви блистери.

6.6. Препоръки при употреба

Вж. т. 4.2. (Дозировка и начин на приложение).

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V.

1381 CP Weesp, B.V.,

C.J. van Houtenlaan 36

The Netherland

8. ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

юли, 1983, Швейцария

9. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА

януари, 2003 г.

