

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fevarin® 50 mg
Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 50 mg Fluvoxaminmaleat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Bei Fevarin 50 mg Filmtabletten handelt es sich um weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einer Bruchkerbe und der Ziffer „291“ auf beiden Seiten dieser Bruchkerbe.

Die Filmtabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Depressive Erkrankungen (Episoden einer Major-Depression)
- Zwangsstörungen („obsessive compulsive disorder“, OCD)

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Depressive Erkrankungen

Erwachsene

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg täglich. Patienten sollten mit 50 oder 100 mg beginnen, verabreicht als abendliche Einzeldosis. Die Dosis sollte innerhalb von 3 bis 4 Wochen nach Einleitung der Behandlung und anschließend je nach klinischem Bedarf überprüft und gegebenenfalls angepasst werden. Obwohl bei höheren Dosen das Risiko von unerwünschten Wirkungen erhöht sein kann, kann für manche Patienten eine allmähliche Dosissteigerung bis zu einer Höchstdosis von 300 mg täglich von Vorteil sein, wenn nach einigen Wochen unter der empfohlenen Dosis kein ausreichendes Ansprechen beobachtet wird (siehe Abschnitt 5.1). Dosierungen bis zu 150 mg können als Einzeldosis verabreicht werden, vorzugsweise abends. Es wird empfohlen eine tägliche Gesamtdosis von über 150 mg in 2 oder 3 Einzeldosen zu verabreichen. Dosisanpassungen sollten sorgsam je nach individuellem Bedarf des Patienten vorgenommen werden, um den Patienten auf der geringsten effektiven Dosis zu halten.

Patienten mit Depressionen sollten über einen ausreichend langen Zeitraum von mindestens 6 Monaten behandelt werden, um sicherzustellen, dass sie symptomfrei sind.

Kinder/Jugendliche

Fevarin sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren zur Behandlung von depressiven Erkrankungen (Episode einer Major-Depression) nicht angewendet werden. Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Fevarin zur Behandlung von depressiven Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Zwangsstörungen

Erwachsene

Die empfohlene Dosis beträgt zwischen 100 und 300 mg täglich. Patienten sollten mit 50 mg täglich beginnen. Obwohl bei höheren Dosen das Risiko von unerwünschten Wirkungen erhöht sein kann, kann für manche Patienten eine allmähliche Dosissteigerung bis zu einer Höchstdosis von 300 mg täglich von Vorteil sein, wenn nach einigen Wochen unter der empfohlenen Dosis kein ausreichendes Ansprechen beobachtet wird (siehe Abschnitt 5.1). Dosierungen bis zu 150 mg können als Einzeldosis verabreicht werden, vorzugsweise abends. Es wird empfohlen eine tägliche Gesamtdosis von über 150 mg in 2 oder 3 Einzeldosen zu verabreichen. Ist ein guter therapeutischer Erfolg zu verzeichnen, kann die Behandlung mit einer dem individuellen Bedarf des Patienten entsprechend angepassten Dosierung fortgesetzt werden.

Es gibt keine systematischen Studien zu der Frage, wie lange die Behandlung mit Fluvoxamin fortgesetzt werden sollte, aber da es sich bei Zwangsstörungen um eine chronische Erkrankung handelt, ist eine Behandlungsdauer von mehr als 10 Wochen gerechtfertigt, wenn der Patient auf die Behandlung anspricht. Die Dosis muss sorgsam für den einzelnen Patienten angepasst werden, damit der Patient die geringste wirksame Dosis erhält. Die Notwendigkeit der Behandlung sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Einige Kliniker befürworten für Patienten, die auf die Pharmakotherapie gut ansprechen, eine begleitende Verhaltenstherapie. Die Langzeitwirksamkeit (über 24 Wochen hinaus) wurde im Zusammenhang mit Zwangsstörungen nicht nachgewiesen.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche liegen begrenzte Erfahrungen über einen Zeitraum von 10 Wochen mit Dosierungen bis zu 100 mg zweimal pro Tag vor. Die Anfangsdosis beträgt 25 mg pro Tag. Bis eine wirksame Dosis erreicht ist, sollte die Dosis je nach Verträglichkeit alle 4–7 Tage in 25 mg Schritten erhöht werden. Die maximale Tagesdosis sollte bei Kindern 200 mg pro Tag nicht überschreiten (weitere Angaben siehe Abschnitt 5.1 und Abschnitt 5.2). Es empfiehlt sich eine Tagesdosis von über 50 mg in zwei Einzelgaben zu verabreichen. Falls die zwei Einzelgaben nicht gleich sein sollten, so sollte die höhere Dosierung zur Schlafenszeit eingenommen werden.

Absetzsymptome bei Beendigung der Behandlung mit Fluvoxamin

Abruptes Absetzen sollte vermieden werden. Wenn die Behandlung mit Fluvoxamin abgebrochen werden soll, sollte die Dosierung allmählich über einen Zeitraum von mindestens ein oder zwei Wochen schrittweise reduziert werden, um das Risiko möglicher Absetzphänomene zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8). Wenn nach einer Dosisreduktion oder bei Absetzen der Behandlung Symptome auftreten, die nicht tolerierbar sind, sollte in Erwägung gezogen werden, die vorhergehende Dosis wieder einzunehmen. Anschließend kann die Dosisreduktion nach Anweisung des Arztes fortgesetzt werden,

wobei die Reduktion nun jedoch in kleineren Schritten erfolgen sollte.

Beeinträchtigung der Leber- oder Nierenfunktion

Patienten mit Beeinträchtigung der Leber- oder Nierenfunktion sollten die Behandlung mit einer niedrigen Dosierung beginnen und sorgfältig beobachtet werden.

Art der Anwendung

Fluvoxamin Tabletten sollten unzerkaut mit Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Die gleichzeitige Einnahme von Fluvoxamin Tabletten mit Tizanidin oder Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).

Die Fluvoxamin-Behandlung kann begonnen werden:

- zwei Wochen nach Absetzen eines irreversiblen MAO-Hemmers oder
- einen Tag nach Absetzen eines reversiblen MAO-Hemmers (z. B. Moclobemid, Linezolid).

Zu Vorsichtsmaßnahmen für den Ausnahmefall der gleichzeitigen Gabe von Linezolid und Fluvoxamin siehe Abschnitt 4.4.

MAO-Hemmer dürfen frühestens eine Woche nach Beendigung der Behandlung mit Fluvoxamin eingesetzt werden.

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung:

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen kann.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Fluvoxamin verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse einhergehen. Außerdem können diese Erkrankungen zusammen mit einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major-Depression) auftreten. Daher sollten bei Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden wie bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden.

Junge Erwachsene (18–24 Jahre):

Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo. Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen.

Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren:

Fluvoxamin sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, mit Ausnahme von Patienten mit Zwangsstörungen (OCD). Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet, als bei Kindern und Jugendlichen, die mit Placebo behandelt wurden. Sollte aufgrund klinischer Notwendigkeit dennoch die Entscheidung für eine Behandlung getroffen werden, ist der Patient im Hinblick auf das Auftreten suizidaler Symptome sorgfältig zu überwachen.

Darüber hinaus fehlen Langzeitdaten zur Unbedenklichkeit bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, Reifung sowie kognitive Entwicklung und Verhaltensentwicklung.

Ältere Bevölkerung:

Daten zu älteren Patienten geben keinen Hinweis auf klinisch signifikante Unterschiede in der üblichen Tagesdosierung im Vergleich zu jüngeren Patienten. Dennoch sollte eine Dosissteigerung bei älteren Patienten langsamer und die Dosierung immer mit Vorsicht erfolgen.

Beeinträchtigte Nieren- und Leberfunktion:

Patienten mit Beeinträchtigung der Leber- oder Nierenfunktion sollten die Behandlung mit einer niedrigen Dosierung beginnen und sorgfältig überwacht werden.

In seltenen Fällen wurde die Behandlung mit Fluvoxamin mit einer Erhöhung der Leberenzyme in Verbindung gebracht, die im Allgemeinen von einer klinischen Symptomatik begleitet ist. In solchen Fällen sollte die Behandlung abgesetzt werden.

Absetzsymptome nach Beendigung der Behandlung mit Fluvoxamin:

Absetzerscheinungen nach Abbruch der Behandlung sind häufig, besonders wenn die Behandlung abrupt abgebrochen wurde (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien kam es bei ca. 12% der mit Fluvoxamin behandelten Patienten zu Nebenwirkungen

bei Behandlungsabbruch, was vergleichbar mit der Häufigkeit unter Placebo ist. Das Risiko von Absetzerscheinungen kann von mehreren Faktoren abhängen, u. a. Dauer der Behandlung, Dosis und Geschwindigkeit der Dosisreduzierung.

Die am häufigsten berichteten Reaktionen beim Absetzen sind Schwindel, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesie, Sehstörungen und Elektroschockempfindung), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiven Träumen), Agitation, Reizbarkeit, Verwirrtheit, emotionale Unausgewogenheit, Kopfschmerzen, Übelkeit und/oder Erbrechen und Durchfall, Schwitzen und Herzklopfen, Tremor und Ängstlichkeit (siehe Abschnitt 4.8).

Im Allgemeinen sind diese Reaktionen leicht bis mäßig ausgeprägt, bei einigen Patienten können diese jedoch schwer sein. Sie treten in der Regel innerhalb der ersten Tage nach Abbruch der Behandlung auf. In sehr seltenen Fällen sind diese Symptome aber auch bei Patienten aufgetreten, die versehentlich eine Dosis vergessen hatten.

Im Allgemeinen klingen diese Symptome von selbst ab, üblicherweise innerhalb von 2 Wochen, bei einigen Personen können diese aber auch länger anhalten (2–3 Monate oder mehr). Daher wird empfohlen Fluvoxamin über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten, je nach Bedarf des Patienten, langsam ausschleichend abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Psychiatrische Erkrankungen:

Fluvoxamin sollte bei Patienten mit Manie/Hypomanie in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden. Bei allen Patienten, die in eine manische Phase kommen, sollte Fluvoxamin abgesetzt werden.

Akathisie/Psychomotorische Unruhe:

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Fluvoxamin kam es zur Entwicklung einer Akathisie, die charakterisiert ist durch eine subjektiv unangenehme oder als quälend erlebte Ruhelosigkeit und Notwendigkeit sich zu bewegen, oft zusammen mit einer Unfähigkeit still zu sitzen oder still zu stehen. Dies tritt am ehesten innerhalb der ersten Behandlungswochen auf. Bei Patienten mit diesen Symptomen kann eine Dosiserhöhung nachteilige Folgen haben.

Erkrankungen des Nervensystems:

Obwohl Fluvoxamin in tierexperimentellen Studien keine pro-convulsiven Eigenschaften zeigte, ist bei der Anwendung an Patienten mit erhöhter Krampfbereitschaft in der Anamnese Vorsicht geboten. Fluvoxamin sollte bei Patienten mit instabiler Epilepsie nicht eingesetzt werden. Patienten mit kontrollierter Epilepsie sollten sorgfältig überwacht werden. Bei dem Auftreten von epileptischen Anfällen oder einer Zunahme der Anfallshäufigkeit sollte Fluvoxamin abgesetzt werden.

In seltenen Fällen wurde im Zusammenhang mit der Fluvoxamin-Behandlung über das Auftreten eines Serotonin-Syndroms oder von Ereignissen berichtet, die dem malignen neuroleptischen Syndrom ähnlich sind, besonders bei Kombination mit anderen serotonergen Substanzen und/oder Neuroleptika. Da diese Syndrome potenziell lebensbedrohlich sein können, sollte die Flu-

voxamin-Behandlung beendet werden und eine unterstützende symptomatische Behandlung eingeleitet werden, falls solche Ereignisse auftreten (charakterisiert durch gemeinsames Auftreten von Symptomen wie Hyperthermie, Rigor, Myoclonus, vegetativer Instabilität mit möglicherweise schnellen Fluktuationen der Vitalzeichen, Veränderungen des Bewusstseins einschließlich Verwirrtheit, Reizbarkeit, extremer Agitiertheit fortschreitend bis zu Delirium und Koma). In Ausnahmefällen kann Linezolid (ein Antibiotikum, welches als reversibler, relativ schwacher nicht selektiver MAO-Hemmer wirkt) in Kombination mit Fluvoxamin verabreicht werden, wenn die Möglichkeit für eine intensive Beobachtung und Behandlung von Symptomen des Serotonin Syndroms und der Kontrolle des Blutdrucks vorhanden sind (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5). Falls Symptome auftreten, sollten Ärzte sorgfältig prüfen eine oder beide Substanzen abzusetzen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Wie auch bei anderen SSRIs (Serotoninwiederaufnahmehemmern) wurde selten Hyponatriämie berichtet, die sich nach Absetzen von Fluvoxamin zurückbildet. Einige Fälle waren möglicherweise auf das Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH) zurückzuführen. Die Mehrheit der Berichte betraf ältere Patienten.

Der Blutzuckerhaushalt könnte beeinflusst werden (z. B. Hyperglykämie, Hypoglykämie, verminderte Glukosetoleranz), insbesondere zu Beginn der Behandlung. Wird Fluvoxamin einem Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus in der Vorgeschichte verschrieben, muss die Dosierung der Antidiabetika gegebenenfalls angepasst werden.

Augenerkrankungen:

Mydriasis wurde im Zusammenhang mit SSRI wie z. B. Fluvoxamin berichtet. Daher sollte bei Patienten mit erhöhtem intraokulärem Druck oder mit Risiko eines akuten Engwinkelglaukoms die Verschreibung von Fluvoxamin mit Vorsicht erfolgen.

Hämatologische Erkrankungen:

Für SSRIs gibt es Berichte über gastrointestinale und gynäkologische Blutungen sowie andere Blutungsanomalien der Haut oder Schleimhaut. Vorsicht ist bei Patienten geboten, die SSRIs einnehmen, vor allem bei älteren Patienten und bei Patienten, die gleichzeitig Medikamente einnehmen, die bekanntermaßen die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen (z. B. atypische Antipsychotika und Phenothiazine, die meisten trizyklischen Antidepressiva (TZA), Acetylsalicylsäure, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)) oder das Blutungsrisiko erhöhen, sowie bei Patienten mit bekannten Blutungsstörungen und solchen mit einer Prädisposition (z. B. Thrombozytopenie oder Gerinnungsstörungen).

Herzkrankungen:

Fluvoxamin sollte nicht gleichzeitig mit Terfenadin, Astemizol oder Cisaprid angewendet werden, da die Plasmakonzentrationen erhöht sein können und dadurch ein höheres Risiko für QT-Verlängerung/Torsade de Pointes besteht.

Wegen mangelnder klinischer Erfahrung ist in der Situation eines post-akuten Myokardinfarkts besondere Vorsicht geboten.

Dermatologische Auswirkung

Schwere Hautreaktionen, einige davon mit tödlichem Ausgang, einschließlich Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse wurden unter der Einnahme von Fevarin beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Ein hohes Risiko für diese Nebenwirkung besteht am Anfang der Therapie. Bei Auftreten von Hautreaktionen sollte Fevarin sofort abgesetzt werden und der Patient einer engmaschigen Kontrolle unterzogen werden.

Elektrokrampftherapie (EKT):

Es liegen begrenzte klinische Erfahrungen für die gleichzeitige Anwendung von Fluvoxamin bei EKT vor, daher ist Vorsicht anzuraten.

Sexuelle Funktionsstörung

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)/Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) können Symptome einer sexuellen Funktionsstörung verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden langanhaltende sexuelle Funktionsstörungen berichtet, bei denen die Symptome trotz Absetzen der SSRI/SNRI bestehen blieben.

Cyp 2C19 Inhibitoren

Da Clopidogrel teilweise durch CYP2C19 zu seinem aktiven Metaboliten verstoffwechselt wird, ist zu erwarten, dass der Gebrauch von Arzneimitteln, die die Aktivität dieses Enzyms hemmen, zu einem erniedrigten Spiegel des aktiven Metaboliten von Clopidogrel führt. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist ungewiss. Als Vorsichtsmaßnahme sollte vom gleichzeitigen Gebrauch mit Fluvoxamin abgeraten werden (siehe Abschnitt 4.5.).

Information zu den sonstigen Bestandteilen
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die serotonergen Wirkungen von Fluvoxamin können bei Kombination mit anderen serotonergen Wirkstoffen (einschließlich Tramadol, Triptanen, Linezolid, SSRIs und Johanniskraut-Präparaten) verstärkt sein (siehe auch Abschnitt 4.4).

Fluvoxamin ist in Kombination mit Lithium bei der Behandlung von Patienten mit schwerer, therapieresistenter Depression eingesetzt worden. Lithium (und möglicherweise auch Tryptophan) verstärkt jedoch die serotonerge Wirkung von Fluvoxamin. Die Kombination muss daher bei Patienten mit schwerer, therapieresistenter Depression mit Vorsicht verwendet werden.

Bei Patienten, die gleichzeitig orale Antikoagulantien und Fluvoxamin einnehmen, kann das Risiko für eine Blutung erhöht sein, daher sollten diese Patienten sorgfältig überwacht werden.

Wie bei anderen psychotropen Arzneimitteln sollen Patienten darauf hingewiesen werden, Alkohol während einer Fluvoxamin-Behandlung zu vermeiden.

Monoaminoxidase Hemmern

Fluvoxamin darf nicht zusammen mit MAO-Hemmern angewendet werden, einschließlich Linezolid, aufgrund des Risikos eines Serotonin Syndroms (siehe auch Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4).

Einfluss von Fluvoxamin auf die oxidative Metabolisierung anderer Arzneimittel

Fluvoxamin kann die Metabolisierung von Arzneimitteln durch bestimmte Cytochrome P450 Isoenzym (CYPs) hemmen. Eine starke Hemmung des CYP1A2 und CYP2C19 konnte in *in vitro* und *in vivo* Studien gezeigt werden. CYP2C9, CYP2D6 und CYP3A4 werden geringfügiger inhibiert. Arzneimittel, die vorwiegend durch diese Isoenzyme metabolisiert werden, können bei gleichzeitiger Anwendung von Fluvoxamin höhere Plasmakonzentrationen der aktiven Substanz/Metaboliten erreichen.

In Fällen von Prodrugs wie Clopidogrel, welche durch CYPs aktiviert werden, wie oben erwähnt, können bei gleichzeitiger Anwendung von Fluvoxamin niedrigere Plasmakonzentrationen der aktiven Substanz/Metaboliten erreichen. Als Vorsichtsmaßnahme sollte vom gleichzeitigen Gebrauch mit Clopidogrel und Fluvoxamin abgeraten werden.

Begleitende Therapien von Fluvoxamin mit diesen Arzneimitteln sollten am unteren Ende des Dosierungsbereichs eingeleitet bzw. angepasst werden. Plasmakonzentrationen, Wirkungen und Nebenwirkungen von begleitenden Arzneimitteln sollten überwacht werden und deren Dosierung ggf. reduziert werden Dies ist besonders für Arzneimittel mit einer geringen therapeutischen Breite relevant.

Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite

Die gleichzeitige Verabreichung von Fluvoxamin und Arzneimitteln mit einer geringen therapeutischen Breite (wie Tacrin, Theophyllin, Methadon, Mexiletin, Phenytoin, Carbamazepin und Cyclosporin) sollte sorgfältig überwacht werden, wenn diese Arzneimittel ausschliesslich oder in Kombination von Fluvoxamin inhibierten CYPs metabolisiert werden. Bei Bedarf wird eine Dosisanpassung dieser Arzneimittel empfohlen.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Fluvoxamin wurde eine Erhöhung von zuvor stabilen Plasmaspiegeln jener trizyklischen Antidepressiva (z. B. Clomipramin, Imipramin, Amitriptylin) und Neuroleptika (z. B. Clozapin, Olanzapin, Quetiapin), welche weitgehend über Cytochrom P450 1A2 metabolisiert werden, berichtet. Eine Dosisreduktion dieser Arzneimittel muss erwogen werden, wenn eine Therapie mit Fluvoxamin begonnen wird.

Die Plasmaspiegel oxidativ metabolisierter Benzodiazepinderivate (z. B. Triazolam, Midazolam, Alprazolam und Diazepam) könnten bei gleichzeitiger Gabe von Fluvoxamin erhöht sein. Die Dosierung dieser Benzo-

diazepine sollte bei gleichzeitiger Anwendung von Fluvoxamin reduziert werden.

Die Plasmakonzentration von Ropinirol kann bei gleichzeitiger Anwendung von Fluvoxamin erhöht sein und damit steigt das Risiko der Überdosierung. Eine Überwachung und eine Reduktion der Ropinirol-Dosierung während der gleichzeitigen Behandlung mit und nach dem Absetzen von Fluvoxamin können erforderlich sein.

Da die Plasmakonzentration von Propranolol bei Kombination mit Fluvoxamin erhöht ist, kann es notwendig sein, die Propranololdosis zu verringern.

Wenn Fluvoxamin zusammen mit Warfarin verabreicht wird, erhöht sich die Plasmakonzentration von Warfarin signifikant, die Prothrombinzeiten sind verlängert.

Fälle von verstärkten Nebenwirkungen

In Einzelfällen wurde bei gemeinsamer Gabe von Fluvoxamin und Thioridazin über kardiale Toxizität berichtet.

Bei Koadministration mit Fluvoxamin sind mit großer Wahrscheinlichkeit die Koffein-Plasmaspiegel erhöht. Darum sollten Patienten, die große Mengen koffeinhaltiger Getränke zu sich nehmen, ihren Konsum einschränken, wenn sie unter Anwendung von Fluvoxamin unerwünschte Koffeinwirkungen (wie Tremor, Palpitationen, Nausea, Ruhelosigkeit, Schlaflosigkeit) beobachten.

Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Sildenafil (siehe auch Abschnitt 4.4).

Fluvoxamin beeinflusst nicht die Plasmakonzentration von Digoxin.

Fluvoxamin beeinflusst nicht die Plasmakonzentration von Atenolol.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Daten aus epidemiologischen Studien deuten darauf hin, dass die Anwendung von Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) in der Schwangerschaft, insbesondere im späten Stadium einer Schwangerschaft, das Risiko für das Auftreten einer primären pulmonalen Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN, auch persistierende pulmonale Hypertonie genannt) erhöhen kann. Das beobachtete Risiko lag bei etwa 5 Fällen pro 1000 Neugeborenen. In der Gesamtbevölkerung treten 1 bis 2 Fälle von PPHN pro 1000 Neugeborenen auf.

Reproduktionsstudien an Tieren ergaben Hinweise auf eine erhöhte Embryotoxizität (Tod des Embryos oder Fetus, fetale Augenanomalien). Die Relevanz für Menschen ist unbekannt. Die Sicherheitsspanne für die Reproduktionstoxizität ist unbekannt (siehe auch Abschnitt 5.3).

Fevarin sollte nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden, es sei denn der Gesundheitszustand der Frau erfordert eine Therapie mit Fluvoxamin.

Einzelne Fälle von Entzugssymptomen beim Neugeborenen sind beschrieben worden, wenn Fluvoxamin am Ende der Schwangerschaft eingenommen wurde.

Nach Exposition gegenüber SSRIs während des dritten Trimesters weisen einige Neu-

geborene Schwierigkeiten beim Trinken und/oder beim Atmen, Krampfanfälle, wechselnde Körpertemperatur, Hypoglykämie, Tremor, anomalen Muskeltonus, extreme Nervosität, Zyanose, Reizbarkeit, Letargie, Schläfrigkeit, Erbrechen, Schwierigkeiten beim Schlafen sowie ständiges Schreien auf und könnten einen verlängerten Krankenhausaufenthalt benötigen.

Stillzeit

Fluvoxamin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Daher sollte dieses Arzneimittel während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Studien zur Reproduktionstoxizität bei Tieren zeigten, dass Fevarin die männliche und weibliche Fertilität beeinflusst. Die Sicherheitsspanne für diesen Effekt ist nicht identifiziert worden. Die Relevanz für den Menschen ist unbekannt (siehe auch Abschnitt 5.3). Fevarin sollte nicht von Patienten eingenommen werden, die planen Eltern zu werden, es sei denn, der Gesundheitszustand des Patienten erfordert eine Therapie mit Fluvoxamin.

Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Fluvoxamin die Spermienqualität beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3). Fallberichte in Zusammenhang mit einigen SSRIs haben gezeigt, dass die Wirkung auf die Spermienqualität beim Menschen reversibel ist. Ein Einfluss auf die Fertilität beim Menschen wurde bislang nicht beobachtet.

Patienten mit Kinderwunsch sollten nicht mit Fevarin behandelt werden, es sei denn die klinische Symptomatik bedarf der Behandlung mit Fevarin.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Fluvoxamin in einer Dosis bis zu 150 mg hat keine oder keine erheblichen Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. Bei gesunden Probanden beeinträchtigte es die für die aktive Teilnahme am Straßenverkehr und für das Bedienen von Maschinen erforderlichen psychomotorischen Fähigkeiten nicht. Jedoch wurde über Somnolenz während der Fluvoxamin-Behandlung berichtet. Daher ist Vor-

sicht geboten, bis ermittelt ist, wie der einzelne Patient auf den Wirkstoff anspricht.

4.8 Nebenwirkungen

Unerwünschte Wirkungen, die in klinischen Studien mit nachfolgend angeführter Inzidenz beobachtet wurden, sind häufig in Zusammenhang mit der Erkrankung zu sehen und sind nicht zwangsläufig behandlungsbedingt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

Fälle von suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten wurden während der Therapie mit Fluvoxamin oder kurze Zeit nach

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Endokrine Erkrankungen				Hyperprolactinämie, Inadäquate ADH-Sekretion (antidiuretisches Hormon)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie			Hyponatriämie, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme
Psychiatrische Erkrankungen		Halluzinationen, Verwirrheitszustände, Aggressionen	Manie	Suizidgedanken (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	Agitiertheit, Nervosität, Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit, Somnolenz, Tremor, Kopfschmerzen, Schwindel	Extrapyramidale Symptome, Ataxie	Konvulsionen	Serotonin-Syndrom, dem malignen neuroleptischen Syndrom ähnliche Ereignisse, Parästhesie, Dysgeusie und SIADH wurden berichtet (siehe auch Abschnitt 4.4). Psychomotorische Unruhe/Akathisie (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen				Glaukom, Mydriasis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Miktionsstörungen (Harnretention, Harninkontinenz, Pollakisurie, Nykturie und Enuresis eingeschlossen)
Herzkrankungen	Palpitationen/Tachykardie			
Gefäßerkrankungen		(orthostatische) Hypotension		Hämorrhagie (z. B. gastrointestinale Blutungen, vaginale Blutungen, Ekchymose, Purpura)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerzen, Obstipation, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Dyspepsie, *Nausea, Erbrechen			
Leber- und Gallenerkrankungen			Leberfunktionsstörung	

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrose, Schwitzen	Kutane Hypersensitivitätsreaktionen (inkl. Angio-ödem, Rash, Pruritus)	Photosensibilität	Steven-Johnson-Syndrom ^{***} /toxische epidermale Nekrolyse ^{***} , Erythema multiforme ^{***}
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie, Myalgie		**Knochenbrüche
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		anomale (verzögerte) Ejakulation	Galaktorrhoe	Anorgasmie, Menstruationsstörungen (wie Amenorrhoe, Hypomenorrhoe, Metrorrhagie, Menorrhagie)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Malaise			Absetzerscheinungen inklusive neonatale Absetzerscheinungen (siehe Abschnitt 4.6)

- * Nausea, manchmal verbunden mit Erbrechen, ist die häufigste Nebenwirkung in Zusammenhang mit der Fluvoxaminbehandlung. Diese Nebenwirkung nimmt innerhalb der ersten zwei Behandlungswochen ab.
- ** Klasseneffekte: In epidemiologischen Studien, die hauptsächlich mit Patienten durchgeführt wurden, die 50 Jahre oder älter waren, wurde bei denen, die mit Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRIs) oder Trizyklischen Antidepressiva (TZAs) behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Knochenbrüchen beobachtet. Der Mechanismus, der zu diesem Risiko führt, ist nicht bekannt.
- *** Geschätzte Häufigkeit berichteter Nebenwirkungen nach Markteinführung, nicht beobachtet in Placebo-kontrollierten klinischen Studien.

Beendigung der Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.4.).

Absetzsymptome nach Beendigung der Behandlung mit Fluvoxamin

Absetzen von Fluvoxamin (insbesondere, wenn der Abbruch abrupt erfolgt) führt häufig zum Auftreten von Absetzsymptomen. Schwindel, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesie, Sehstörungen und Elektroschockempfinden), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensive Träume), Agitation und Ängstlichkeit, Reizbarkeit, Verwirrtheit, emotionale Unausgewogenheit, Übelkeit und/oder Erbrechen, Durchfall, Schwitzen, Palpitationen, Kopfschmerzen und Tremor sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig ausgeprägt und klingen von selbst ab. Bei einigen Patienten können diese jedoch auch schwer sein und/oder länger anhalten. Wenn die Behandlung mit Fluvoxamin nicht mehr angezeigt ist, wird empfohlen, die Dosis langsam und ausschleichend abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche:

In einer 10-wöchigen, placebo-kontrollierten Studie bei Kindern und Jugendlichen mit Zwangserkrankung (OCD) wurden für Fluvoxamin häufig und mit einer größeren Häufigkeit als unter Placebo berichtet: Schlaflosigkeit, Asthenie, Agitation, Hyperkinesie, Somnolenz und Dyspepsie. Schwere unerwünschte Ereignisse in dieser Studie waren: Agitation und Hypomanie. Krampfanfälle bei Kindern und Jugendlichen wurden während der Behandlung außerhalb des Rahmens klinischer Studien beschrieben.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Symptome beinhalten gastrointestinale Beschwerden (Nausea, Erbrechen und Durchfall), Somnolenz und Schwindel. Kardiale Ereignisse (Tachykardie, Bradykardie, Hypotonie), Leberfunktionsstörungen, Krampfanfälle und Koma wurden ebenso berichtet. Fluvoxamin hat eine große therapeutische Breite. Seit Markteinführung sind Berichte über Todesfälle, die auf eine Überdosierung mit Fluvoxamin allein zurückzuführen waren, extrem selten. Die höchste von einem Patienten eingenommene, dokumentierte Fluvoxaminosis beträgt 12 Gramm. Dieser Patient erholte sich gänzlich.

Gelegentlich wurden schwerwiegendere Komplikationen bei beabsichtigter Überdosierung von Fluvoxamin in Kombination mit anderen Substanzen beobachtet.

Gegenmaßnahmen

Es gibt kein spezifisches Antidot für Fluvoxamin. Im Falle einer Überdosierung sollte möglichst früh nach Tabletteneinnahme eine Magenentleerung durchgeführt werden und eine symptomatische Behandlung erfolgen. Auch die wiederholte Gabe von Aktivkohle wird empfohlen, bei Bedarf ergänzt durch ein osmotisch wirkendes Laxans. Forcierte Diurese oder Dialyse bringen wahrscheinlich keinen Nutzen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva, Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
ATC-Code: N06AB08

Der Wirkmechanismus von Fluvoxamin ist vermutlich auf die selektive Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme in Neuronen des Gehirns zurückzuführen. Der Einfluss auf die noradrenergen Vorgänge ist äußerst gering. Rezeptorbindungsstudien zeigten für Fluvoxamin eine vernachlässigbare Bindungsfähigkeit zu alpha-adrenergen, beta-adrenergen, histaminergen, muskarinerg-cholineren, dopaminergen und serotonergen Rezeptoren.

In einer placebo-kontrollierten Studie mit 120 OCD-Patienten im Alter von 8 bis 17 Jahren wurde nach 10 Wochen für die Gesamtgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung unter Fluvoxamin gesehen. Eine Subgruppen-Analyse zeigte eine Verbesserung der C-YBOCS-Bewertungsskala für Kinder, wohingegen bei Jugendlichen kein Effekt gesehen wurde. Die mittlere Dosierung betrug 158 mg pro Tag für Kinder und 168 mg pro Tag für Jugendliche.

Dosis-Wirkungsbeziehung

Es wurden keine klinischen Studien zur Untersuchung der Dosis-Wirkungsbeziehung von Fluvoxamin durchgeführt. Die klinische Erfahrung hat aber gezeigt, dass die langsame Erhöhung der Dosis für einige Patienten von Vorteil sein kann.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Fluvoxamin wird nach oraler Gabe vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb 3–8 Stunden erreicht. Die durchschnittliche absolute Bioverfügbarkeit

beträgt auf Grund des First-pass Effektes 53 %.

Die Pharmakokinetik von Fluvoxamin wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Verteilung

Die in vitro Plasmaprotein-Bindung von Fluvoxamin beträgt 80 %. Das Verteilungsvolumen beim Menschen beträgt 25 l/kg.

Metabolisierung

Fluvoxamin wird in der Leber fast vollständig metabolisiert. Obwohl CYP2D6 in vitro das Hauptisoenzym ist, das in den Fluvoxamin-Metabolismus involviert ist, sind die Plasmakonzentrationen von Fluvoxamin bei Personen mit einer geringen Metabolisierungsrate von CYP2D6 nicht viel höher als bei Personen mit einer hohen Metabolisierungsrate dieses Isoenzym.

Die mittlere Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 13–15 Stunden nach Einzelgabe und nach wiederholter Gabe etwas länger (17–22 Stunden), wobei die Steady-state Serumkonzentrationen in der Regel innerhalb von 10–14 Tagen erreicht werden.

Fluvoxamin unterliegt einer beträchtlichen Lebertransformation und wird vorwiegend durch oxidative Demethylierung in mindestens neun Metaboliten umgewandelt, welche über die Nieren ausgeschieden werden. Die zwei Hauptmetaboliten zeigten eine vernachlässigbare pharmakologische Aktivität. Von den anderen Metaboliten ist keine pharmakologische Aktivität zu erwarten.

Fluvoxamin ist ein starker Hemmer von CYP1A2 und CYP2C19. Eine mäßig starke Hemmung wurde für CYP2C9, CYP2D6 und CYP3A4 gefunden. Fluvoxamin zeigt nach einer Einzeldosis eine lineare Pharmakokinetik. Steady-state Konzentrationen sind höher als aus Daten zur Einzeldosis kalkuliert wurde, und diese disproportionale Erhöhung ist deutlicher ausgeprägt bei höheren Tagesdosen.

Spezielle Patientengruppen

Die Pharmakokinetik von Fluvoxamin ist bei gesunden Erwachsenen, älteren Patienten und Patienten mit Niereninsuffizienz vergleichbar. Der Metabolismus von Fluvoxamin ist bei Patienten mit Lebererkrankungen herabgesetzt.

Steady-state Plasmakonzentrationen von Fluvoxamin waren bei Kindern (6–11 Jahre) doppelt so hoch wie bei Jugendlichen (12–17 Jahre). Plasmakonzentrationen bei Jugendlichen sind denen bei Erwachsenen vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenese und Mutagenese:

Es gibt keine Hinweise auf Karzinogenität oder Mutagenität durch Fluvoxamin.

Fertilität und Reproduktionstoxizität:

Tierstudien zur männlichen und weiblichen Fertilität zeigten ein vermindertes Paarungsverhalten, eine reduzierte Spermienzahl, eine Senkung des Fertilitätsindex sowie eine Zunahme des Ovariumgewichts bei Dosen, die über den beim Menschen empfohlenen Dosierungen liegen. Diese Auswirkung wurde unter Dosen, die mehr als zweifach höher waren als die maximale therapeutische Dosis beobachtet. Da es kein Sicherheitsfenster zwischen dem

NOAEL in den reproduktiven Studien und der maximalen Dosierung gibt, kann ein Risiko für den Patienten nicht ausgeschlossen werden.

Reproduktionstoxizitätsstudien an Ratten ergaben, dass Fluvoxamin embryotoxisch ist (vermehrte embryofetale Todesfälle [Resorption], vermehrte fetale Augenanomalien [gefaltete Retina], vermindertes fetales Gewicht und verzögerte Ossifikation). Die Wirkung auf Fetalgewicht und Ossifikation sind wahrscheinlich eine Folge einer Toxizität auf die Mutter (verringertes mütterliches Körpergewicht oder Gewichtszunahme).

Des Weiteren wurde in prä- und postnatalen Studien an Ratten eine erhöhte Inzidenz für perinatale Mortalität bei Jungtieren beobachtet.

Die Sicherheitsspanne für die Reproduktionstoxizität ist unbekannt.

Physische und psychische Abhängigkeit: Das Potential für die Entwicklung von Missbrauch, Gewöhnungseffekten und physische Abhängigkeit wurde in einem nicht-menschlichen Primatenmodell untersucht. Es wurden keine Hinweise auf Abhängigkeitsphänomene gefunden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mannitol (Ph. Eur.) (E421), Maisstärke, Vorverkleisterte Stärke, Natriumstearylformurat (Ph. Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid

Tablettenüberzug:

Hypromellose, Macrogol 6000, Talkum, Titandioxid (E171)

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 0,01 BE pro Filmtablette an verdaulichen Kohlenhydraten.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC/Aluminium Blisterpackungen

Originalpackungen mit:

- 20 Filmtabletten
- 50 Filmtabletten
- 100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf
E-Mail: mylan.healthcare@mylan.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zul-Nr.: 35047.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

05.08.1996/21.04.2010

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt