



ינואר 2018

רופא/ה רוקח/ת נכבד/ה,

העדכונים הבאים בעלון לצרכן ובעלון לרופא דווחו למשרד הבריאות כנוטיפיקציה עבור התכשירים:

100 & Favoxil 50 / פבוקסיל 50 & פבוקסיל 100

Contains: Fluvoxamine Maleate

התוויה כפי שאושרה בתעודת הרישום:

For the treatment of affective disorders characterized by persistent low mood, impaired psychomotor activities and psychomatic complaints including symptoms of depression.
Treatment of obsessive compulsive disorders (OCD).

השינויים אשר מהווים החמרה או שינוי מהותי מפורטים להלן (שינויים נוספים ניתן לראות בעלון המאושר עצמו).

תוספות מסומנות ברקע צהוב.

העלון לצרכן והעלון לרופא הועברו לפרסום במאגר התרופות שבאתר האינטרנט של משרד הבריאות <http://www.health.gov.il> וניתן לקבלם מודפסים ע"י פניה לחברת פריגו ישראל, בטלפון: 03-5773700.

בברכה,

יעל תומר
רוקחת ממונה

עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו-1986

התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד

פבוקסיל 50 מ"ג טבליות

כל טבליית פבוקסיל 50 מכילה 50 מ"ג Flvoxamine maleate (פלובוקסמין מלאט)

פבוקסיל 100 מ"ג טבליות

כל טבליית פבוקסיל 100 מכילה 100 מ"ג Flvoxamine maleate (פלובוקסמין מלאט)

רשימת חומרים בלתי פעילים מפורטת בסעיף 6.

קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה. עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה. אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח. תרופה זו נרשמה עבורך. אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי מצבם הרפואי דומה.

פבוקסיל אינה מיועדת לטיפול בילדים ובמתבגרים מתחת לגיל 18, אלא אם התרופה משמשת לטיפול בהפרעה טורדנית כפייתית (OCD). על ההורים לדווח לרופא על כל תופעת לוואי אצל הילד. השפעת פבוקסיל אינה מיידית, בדרך כלל לוקח כשבועיים או אפילו יותר עד תחילת השפעתה. ייתכן כי תחול הרעה במצבך לפני השיפור. עליך לבקר אצל הרופא בקביעות ולהיוועץ בו אם הרגשתך לא השתפרה. אין להפסיק את הטיפול מבלי להיוועץ ברופא. אם תפסיק את השימוש בתרופה בפתאומיות או תחסיר מנה אתה עלול לחוות תסמיני גמילה (ראה סעיף 3). אם אתה חסר מנוחה או שאינך מסוגל לשבת או לעמוד בשקט, ספר לרופא. הגדלת המינון עלולה להחמיר תחושות אלו.

תרופות נוגדות דיכאון וחרדה מעלות את הסיכון להתנהגות ומחשבות אובדניות בילדים, במתבגרים ובמבוגרים צעירים עד גיל 25. עם תחילת הטיפול בתרופה, על המטופלים בכל הגילאים וקרוביהם לעקוב אחר שינויים התנהגותיים כגון: החמרת הדיכאון, מחשבות אובדניות, תוקפנות וכדומה. במידה וחלים שינויים כגון אלה, יש לפנות מיד לרופא.

1. למה מיועדת התרופה?

פבוקסיל היא תרופה לטיפול בהפרעות תפקודיות המאופיינות במצבי רוח ירודים, הפרעות פסיכומוטוריות ותלונות פסיכוסומטיות, כולל תסמינים של דיכאון. פבוקסיל משמשת גם לטיפול בחולים הסובלים מהפרעה טורדנית כפייתית (OCD). **קבוצה תרפויטית: מעכבים סלקטיביים של ספיגה חוזרת של סרוטונין (SSRIs).**

2. לפני שימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם

- אתה רגיש (אלרגי) לפלובוקסמין (החומר הפעיל) או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (ראה סעיף 6).
- אתה נוטל תרופה מקבוצת מעכבי מונואמין אוקסידאז (MAOIs) אשר נרשמת לעיתים לטיפול בדיכאון או חרדה, כולל לינזוליד (אנטיביוטיקה שהיא גם MAOI). יש להתחיל טיפול בפבוקסיל לפחות שבועיים לאחר הפסקת נטילת תרופה מקבוצת מעכבי מונואמין אוקסידאז בלתי הפיכים (irreversible). עם זאת, ניתן להתחיל טיפול בפבוקסיל ביום שלאחר הפסקת טיפול במעכבי מונואמין אוקסידאז הפיכים (reversible) מסוימים. במקרים חריגים, ניתן להשתמש בלינזוליד (אנטיביוטיקה שהיא גם MAOI) במקביל לנטילת פבוקסיל, אך תחת השגחה צמודה של הרופא. פנה לרופא ליעוץ רפואי כיצד להתחיל טיפול בפבוקסיל לאחר הפסקת הטיפול ב-MAOI.
- אתה נוטל טיזנידין. תרופה זו משמשת בדרך כלל להרפיית שרירים.
- הנך מניקה.

לפני הטיפול בפבוקסיל, היוועץ ברופא אם:

- עברת לאחרונה התקף לב.
 - הנך בהריון או עשויה להיות בהריון.
 - אתה סובל מאפילפסיה.
 - סבלת בעבר מבעיות דימום או שאתה נוטל בקביעות תרופות העלולות להגביר את הסיכון לדימום כמו משככי כאבים נפוצים.
 - אתה סובל מסוכרת.
 - אתה מטופל בנזעי חשמל (electroconvulsive therapy - ECT).
 - חווית אי פעם מאניה (תחושה של התעלות או ריגוש יתר).
 - אתה סובל מבעיות כבד או כליה.
 - אתה סובל מלחץ תוך עיני גבוה (גלאוקומה).
 - גילך פחות מ-18 שנים.
- לעיתים תחושות של חוסר מנוחה כמו למשל חוסר יכולת לשבת או לעמוד בשקט (אקטיזיה) עלולות להתרחש או להתגבר במהלך השבועות הראשונים לטיפול, עד אשר ההשפעה האנטי דיכאונית מתחילה לפעול. הגדלת המינון עלולה לגרום להחמרה בתופעות אלו. יש להיוועץ ברופא מיד עם הופעת תסמינים אלו. ייתכן שיש צורך בשינוי המינון.
- מחשבות אובדניות והחמרת הדיכאון או החרדה:
במצבי דיכאון ו/או חרדה, ייתכן שתחשוב על פגיעה בעצמך או אף על התאבדות. מחשבות אלה עלולות להתגבר בתחילת הטיפול בנוגדי דיכאון, כיוון שהתרופה מתחילה להשפיע בדרך כלל לאחר שבועיים של טיפול ולעיתים יותר. הסבירות למחשבות אלו עולה אם היו לך מחשבות אובדניות או של פגיעה עצמית בעבר או אם אתה מבוגר צעיר. מחקרים הראו עלייה בסיכון להתאבדות במבוגרים שגילם פחות מ-25 שטופלו בנוגדי דיכאון לטיפול במצבים פסיכיאטריים. אם יש לך מחשבות על פגיעה בעצמך או על התאבדות, **פנה מיד לרופא או לחדר המיון של בית החולים.**
- אם אתה חווה מחשבות או חוויות מטרידות, **פנה מיד לרופא.**
- **מומלץ שתשתף קרוב משפחה או חבר קרוב במצבך הרפואי** (סובל מדיכאון או חרדה). בקש ממנו לקרוא עלון זה. הוא יוכל להתריע על שינויים בהתנהגות שלך, או אם חלה החמרה במצב הנפשי שלך.
- **פבוקסיל אינה מיועדת לטיפול בילדים ובמתבגרים מתחת לגיל 18**, אלא אם התרופה משמשת לטיפול בהפרעה טורדנית כפייתית (OCD), מכיוון שהתרופה אינה משמשת לטיפול בדיכאון למטופלים מתחת לגיל 18. בילדים ובמתבגרים מתחת לגיל 18 שנים אשר נוטלים תרופה זו, קיים סיכון מוגבר לתופעות לוואי כגון ניסיון התאבדות, מחשבות אובדניות ועוינות כמו תוקפנות, התנהגות התנגדותית וכעס. אם הרופא רשם את התרופה למישהו מתחת לגיל 18, והנך מעוניין לשוחח עם הרופא על כך, פנה אליו חזרה. עליך לדווח לרופא שלך אם הופיעו חלק מתופעות הלוואי שפורטו או אם הן החמירו.
- אין נתונים לגבי השפעות ארוכות טווח בקבוצת גיל זו ביחס לגדילה, התבגרות, התפתחות קוגניטיבית והתפתחות התנהגותית.
- אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ויטמינים ותוספים צמחיים, ספר על כך לרופא או לרוקח**, במיוחד אם אתה לוקח אחת מהתרופות הבאות (ייתכן שפבוקסיל איננה מתאימה לך או שיש צורך בשינוי המינון):
- אין להשתמש עם תרופות מקבוצת מעכבי מונואמין אוקסידאז (MAOIs) בלתי הפיכים (ראה בסעיף 2 "אין להשתמש בתרופה אם")
 - אין להשתמש עם טיזנדין (ראה בסעיף 2 "אין להשתמש בתרופה אם")
 - היפריקום (St. John's wort). אין להתחיל טיפול בהיפריקום בזמן הטיפול בפבוקסיל כיוון שתיתכן עלייה בשכיחות תופעות הלוואי. אם אתה נוטל היפריקום לפני תחילת הטיפול בפבוקסיל, הפסק את השימוש בהיפריקום וספר על כך לרופא.
 - תרופות לטיפול בסכיזופרניה.
 - תרופות אחרות לטיפול בדיכאון או חרדה בשבועיים שלפני תחילת הטיפול בפבוקסיל.
 - תרופות נוגדות דיכאון מקבוצת הטריציקלים.

- בנזודיאזפינים (benzodiazepines).
 - תרופות נירולפטיות או אנטי פסיכטיות.
 - תרופות המכילות ליתיום.
 - תרופות המכילות טריפטופן.
 - תרופות מקבוצת מעכבי מונואמין אוקסידאז (MAOIs) הפיכים, כמו מוקלובמיד.
 - מעכבים סלקטיביים של ספיגה חוזרת של סרוטונין (SSRIs), כמו ציטאלופראם.
 - אספירין (acetylsalicylic acid) או תרופות דמויות אספירין לטיפול בכאב ודלקת (דלקת פרקים).
 - ציקלוספורין (ciclosporin) לדיכוי מערכת החיסון.
 - מתדון לטיפול בכאב ותסמיני גמילה.
 - מקסילטין (mexiletine) לטיפול בבעיות קצב לב.
 - פניטואין (phenytoin) או קרבמאזפין (carbamazepine) לטיפול באפליפסיה.
 - פרופרנולול (propranolol) לטיפול בלחץ דם גבוה ובעיות לב.
 - רופינירול (ropinirole) לטיפול במחלת הפרקינסון.
 - תרופות מקבוצת הטריפטנים לטיפול במיגרנה, כגון סומאטריפטן.
 - טרפנאדין (terfenadine) לטיפול באלרגיות. אין ליטול פבוקסיל יחד עם טרפנאדין.
 - סילדנאפיל (sildenafil) לטיפול באין אונות.
 - תאופילין לטיפול באסתמה וברונכיטיס.
 - טרמדול לשיכוך כאבים.
 - **קלופידוגרל**, וורפרין, ניקומלון (nicoumalone) או כל תרופה אחרת נגד קרישת דם.
- אם אתה משתמש או השתמשת באחת התרופות המוזכרות לעיל ולא דיווחת על כך לרופא, יש לחזור אליו ולעדכן אותו בכדי שינחה כיצד להמשיך. ייתכן והוא ישנה לך את המינון או יחליף את התרופה.

שימוש בתרופה ומזון

במידה שבמהלך הטיפול אתה צורך הרבה משקאות המכילים קפאין (כמו: תה, קפה, משקאות מוגזים מסוימים), ייתכן שתסבול מתסמינים כגון: רעד בידיים, בחילות, קצב לב מוגבר, חוסר מנוחה, נדודי שינה. צמצום צריכת הקפאין יכול להביא להיעלמות תסמינים אלו.

שימוש בתרופה וצריכת אלכוהול

יש להימנע משתיית משקאות אלכוהוליים במהלך הטיפול בפבוקסיל. אלכוהול בשילוב עם פבוקסיל גורם לישנוניות ולחוסר יציבות.

הריון והנקה

אם הנך בהריון או מניקה יש להיוועץ ברופא לפני תחילת השימוש.

הניסיון בנוגע לשימוש בפבוקסיל במשך ההריון הינו מוגבל. **אין להשתמש בפבוקסיל אם את בהריון (אלא אם הרופא שלך הנחה אותך אחרת והחליט שהטיפול הכרחי).** אם הנך נוטלת פבוקסיל ומתכננת הריון יש להיוועץ ברופא אשר יחליט אם יש צורך בתרופה חלופית.

מחקרים בבעלי חיים הראו כי פבוקסיל פוגעת באיכות הזרע. באופן תיאורטי, תיתכן השפעה על הפוריות בבני אדם, אולם הנושא טרם נבדק.

שימוש בתרופות השייכות לקבוצה זו עלול להשפיע על מצבו הכללי של תינוקך.

יש ליידע את האחות ו/או הרופא אם הנך נוטלת פבוקסיל. במקרה שנטלת פבוקסיל בהריון, במיוחד ב-3 חודשי ההריון האחרונים, תרופות כמו פבוקסיל עלולות להעלות את הסיכון למצב חמור בתינוקות הנקרא יתר לחץ דם ריאתי מתמשך ביילוד (PPHN), הגורם לנשימה מהירה ומראה כחלחל. תסמינים אלו לרוב מתחילים תוך 24 שעות לאחר הלידה. אם את מבחינה בתופעות אלו, פני לאחות או לרופא מיד.

אין להפסיק את הטיפול בפבוקסיל בבת אחת. אם נטלת פבוקסיל ב-3 חודשי ההריון האחרונים ייתכן שהתינוק יחווה תסמינים נוספים מעבר לבעיות נשימה או עור כחלחל כגון: בעיות בשינה או בהאכלה, ייתכן שהתינוק יהיה חם מדי או קר מדי, הקאות, בכי מרובה, סובל מחולשת שרירים או נוקשות שרירים, רדמת (lethargy), נמנום, רעד, התקפים או התקפי עצבנות. אם את מבחינה בתסמינים אלו בתינוקך, פני מיד לרופא.

אין להניק. פבוקסיל מועברת בחלב אם, לכן יש סיכון לתינוק.

נהיגה ושימוש במכונות

ניתן לנהוג או להפעיל מכונות מסוכנות בזמן השימוש בתרופה כל עוד התרופה אינה גורמת לך לישנוניות.

3. כיצד תשתמש בתרופה?

המינון ואופן הטיפול ייקבעו על ידי הרופא שלך בלבד. תמיד יש להשתמש לפי הוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח.

אין ללעוס או לכתוש את הטבליה! יש לבלוע את התרופה עם מים.

ניתן לחצות את הטבליה לפי הוראת הרופא.

את המינון ניתן לקחת פעם ביום, רצוי בערב, או בחלוקה למספר פעמים ביום, לפי החלטת הרופא.

אין לעבור על המנה המומלצת.

אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר או בטעות בלע ילד מן התרופה, פנה מיד לחדר מיון של בית חולים והבא אריזת

התרופה איתך. תסמינים של מינון יתר יכולים להיות בין היתר: בחילה, הקאה, שלשול, תחושת נמנום או סחרחורת.

דווחו גם אירועי לב (קצב לב איטי או מהיר, לחץ דם נמוך), בעיות בכבד, פרכוסים ותרדמת.

אם שכחת ליטול את התרופה, אין ליטול מנה כפולה כדי לפצות על מנה שנשכחה. קח את המנה הבאה בזמן הרגיל.

יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא.

גם אם חל שיפור במצב בריאותך אין להפסיק את הטיפול בתרופה באופן פתאומי ללא התייעצות עם הרופא.

ייתכן שהרופא ינחה אותך להמשיך בטיפול לפחות 6 חודשים בכדי לוודא שהטיפול הושלם.

במידה ותפסיק ליטול פבוקסיל מהר מידי, אתה עלול לסבול מתסמיני גמילה כגון:

חוסר שקט וחרדה; בלבול; שלשול; נדודי שינה/חלומות אינטנסיביים; סחרחורת; חוסר יציבות רגשית; כאבי ראש;

עצבנות; בחילות ו/או הקאות; דפיקות לב (דופק מהיר); הפרעות חושיות (כמו תחושות הלם חשמלי או הפרעות

בראייה); הזעה; רעד

הרופא ידריך אותך כיצד להוריד את מינון הפבוקסיל לאט ובהדרגתיות לאורך מספר שבועות או חודשים, וכך יפחתו

תסמיני הגמילה מהתרופה.

אם אתה סובל מתסמיני גמילה מהתרופה פנה לרופא, ייתכן שיחליט להוריד את המינון לאט יותר.

לרוב תסמינים אלו קלים וחולפים תוך כשבועיים, אך במטופלים מסוימים ייתכן ותופעות אלו יהיו חמורות יותר או

ימשכו לתקופה ממושכת יותר. אם אתה חש בתופעות אלו, פנה לרופא. ייתכן שהרופא יבקש ממך לחזור ולהשתמש

בתרופה וינחה אותך להפסיק את השימוש באיטיות רבה יותר.

אין ליטול תרופות בחושך! בדוק את התווית והמנה בכל פעם שהנך נוטל תרופה. הרכב משקפיים אם הנך זקוק להם.

אם יש לך שאלות נוספות בנוגע לשימוש בתרופה, היוועץ ברופא או ברוקח.

4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש בפבוקסיל עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת

תופעות הלוואי. ייתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.

תופעות לוואי המשויכות לקבוצה התרפויטית:

מחשבות על פגיעה עצמית או התאבדות עלולות להופיע או להתגבר בשבועות הראשונים לטיפול עד לתחילת

ההשפעה של פבוקסיל - במידה והנך חווה מחשבות או חוויות מטרידות יש לפנות לרופא מיד.

אם אתה סובל ממספר תופעות לוואי בו זמנית, ייתכן כי אתה סובל מאחד מהמצבים הנדירים הבאים:

- תסמונת סרוטונין (Serotonin syndrome): אם אתה סובל מהזעה, נוקשות שרירים או עוויתות, חוסר יציבות, בלבול, עצבנות או סערת רגשות קיצונית.

- תסמונת נוירולפטית ממאירה (Neuroleptic malignant syndrome): אם אתה סובל מנוקשות שרירים, חום גבוה, בלבול ותסמינים נלווים נוספים.

- תסמונת הפרשה בלתי הולמת של הורמון נוגד השתנה (SIADH): אם אתה עייף, חלש או מבולבל והנך סובל משרירים כואבים, נוקשים או בלתי נשלטים.

יש להפסיק את השימוש ולפנות מיד לרופא.

במידה ומופיעים שטפי דם או כתמים סגולים חריגים על העור שלך או שמופיעים הקאה דמית או דם בצואה - יש

לפנות לרופא.

הפסקת הטיפול בפבוקסיל (בייחוד באופן פתאומי) מובילה לרוב לתסמיני גמילה (ראה סעיף 3). ייתכן שתרגיש מעט חולה כאשר פבוקסיל תחל להשפיע. אומנם תחושת חולי זו אינה נעימה, אך היא תחלוף בקרוב, לעיתים תוך מספר שבועות, אם תתמיד בטיפול שלך.

תופעות לוואי המשויכות לפבוקסיל:

תופעות לוואי שכיחות (מופיעות ב- 10-1 משתמשים מתוך 100):

חוסר שקט; חרדה; עצירות; שלשול; קשיי שינה; סחרחורת; יובש בפה; קצב לב מהיר; הרגשת נמנום (רדמת); תחושת חולי כללית (malaise); כאב ראש; קלקול קיבה; חוסר תיאבון; עצבנות; כאב בטן; הזעה; רעד; רפיון שרירים (asthenia); הקאות

תופעות לוואי שאינן שכיחות (מופיעות ב- 10-1 משתמשים מתוך 1,000):

תגובות אלרגיות בעור (כולל נפיחות בפנים, בשפתיים או בלשון, פריחה או גרד); בלבול; שפיכה מאוחרת; סחרחורת במעבר מהיר מידי לעמידה; הזיות; חוסר קואורדינציה; כאבי שרירים או פרקים

תופעות לוואי נדירות (מופיעות ב- 10-1 משתמשים מתוך 10,000):

עוויתות; בעיות כבד; מאניה (תחושה של התעלות או ריגוש יתר); רגישות לאור השמש; זרימת חלב לא צפויה

תופעות לוואי נוספות:

חוסר שקט (אקטיזיה); הפרעה בחוש הטעם; חוסר יכולת להגיע לאורגזמה; הפרעות במחזור החודשי בנשים; בעיות במתן שתן (כגון צורך במתן שתן בתדירות גבוהה במהלך היום ו/או הלילה, חוסר שליטה פתאומי במתן השתן ביום ו/או בלילה או חוסר יכולת לתת שתן); נימול (עקצוץ או חוסר תחושה); לחץ תוך עיני (גלאוקומה); אישונים מורחבים; עלייה בהורמון פרולקטין (הורמון האחראי על ייצור החלב בנשים מניקות); שינויים במשקל; נמצא כי יש סיכון מוגבר לשברים בקרב מטופלים הנוטלים תרופה מסוג זה.

תופעות לוואי בטיפול בהפרעה טורדנית כפייתית בילדים ובמתבגרים (לא דווחו השכיחויות):

היפומניה - דרגה קלה של מאניה (תחושה של התעלות או ריגוש יתר); חוסר שקט; עוויתות; קשיי שינה; חוסר אנרגיה (אסתניה); היפראקטיביות (היפרקינזיה); תחושת נמנום (הירדמות); קלקול קיבה

דיווח על תופעות לוואי:

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות (www.health.gov.il) המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי, או ע"י כניסה לקישור:

<https://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@mo.gov.il>

בנוסף, ניתן לדווח לחברת פריגו באמצעות הכתובת הבאה: www.perrigo-pharma.co.il אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא הוזכרה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

5. איך לאחסן את התרופה?

- מנע הרעלה! תרופה זו וכל תרופה אחרת יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם של ילדים ו/או תינוקות ועל ידי כך תמנע הרעלה. אל תגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מהרופא.
- אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (exp. date) המופיע על גבי אריזת הקרטון ואריזת הבליסטר. תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של אותו חודש.
- יש לאחסן מתחת ל-25°C.
- אם הרופא מחליט להפסיק את הטיפול, החזר את הטבליות שנשארו לך אל בית המרקחת. אל תשליך אותן לאסלה או לפח האשפה.

6. מידע נוסף

- נוסף על החומר הפעיל התרופה מכילה גם:

Mannitol, maize starch, pregelatinized starch, sodium stearyl fumarate, colloidal anhydrous silicon, talc, glyceryl triacetate, eudragit, povidone, titanium dioxide, yellow iron oxide.

- כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה:
טבליית 50 מ"ג היא טבליה עגולה בצבע צהוב. בצד אחד קו חציה ובצד שני הטבעה "AGIS".
טבליית 100 מ"ג היא טבליה מאורכת בצבע צהוב. בצד אחד קו חציה.
אריזות הקרטון מכילות 10, 20, 30 או 60 טבליות ארוזות בבליסטרים (בכל בליסטר 10 טבליות). ייתכן שלא כל האריזות משווקות.
 - היצרן, בעל הרישום וכתובתו: פריגו ישראל פרמצבטיקה בע"מ, ת.ד. 16, ירוחם.
 - עלון זה נבדק ואושר ע"י משרד הבריאות בפברואר 2017.
 - מספר רישום התרופה בפנקס התרופות הממלכתי במשרד הבריאות:
פבוקסיל 50 מ"ג: 041-92-25727, פבוקסיל 100 מ"ג: 041-91-25728.
 - לשם הפשטות ולהקלת הקריאה, עלון זה נוסח בלשון זכר. על אף זאת, התרופה מיועדת לשני המינים.
- פורמט עלון זה נקבע ע"י משרד הבריאות ותוכנו נבדק ואושר ע"י משרד הבריאות בתאריך פברואר 2017 ועודכן בהתאם להוראות משרד הבריאות בתאריך 21.12.17.

עלון לרופא:

The content of this leaflet was updated according to the MoH instructions in November 2017

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Favoxil 50

Favoxil 100

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 50 mg or 100 mg of fluvoxamine maleate.

For a full list of excipients see section 6.1

3.

4. PHARMACEUTICAL FORM

Film coated Tablets

50 mg: Round, biconvex, scored, yellow film coated tablets for oral administration. One side inscribed with "AGIS"

100 mg: Oval, biconvex, scored, yellow film coated tablets for oral administration. scored on one side

The tablets can be divided to equal halves.

WARNING: SUICIDAL THOUGHTS AND BEHAVIORS

Antidepressants increased the risk of suicidal thoughts and behavior in children, adolescents, and young adults in short-term studies. These studies did not show an increase in the risk of suicidal thoughts and behavior with antidepressant use in patients over age 25; there was a reduction in risk with antidepressant use in patients aged 65 and older [see Warnings and Precautions (4.4)].

In patients of all ages who are started on antidepressant therapy monitor closely for clinical worsening and emergence of suicidal thoughts and behaviors. Advise families and caregivers of the need for close observation and communication with the prescriber [see Warnings and Precautions (4.4)].

5. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

For the treatment of affective disorders characterized by persistent low mood, impaired psychomotor activities and psychomatic complaints including symptoms of depression.

Treatment of Obsessive Compulsive Disorders (OCD).

5.2 Posology and method of administration

Depression

Adults

The recommended dose is 100 mg daily. Patients should start on 50 or 100 mg, given as a single dose in the evening. Dosage should be reviewed and adjusted if necessary within 3 to 4 weeks of initiation of therapy and thereafter as judged clinically appropriate. Although there may be an increased potential for undesirable effects at higher doses, if after some weeks on the recommended dose insufficient response is seen some patients may benefit from having their dose increased gradually up to a maximum of 300 mg a day (see section 5.1). Doses up to 150 mg can be given as a single dose, preferably in the evening. It is advisable that a total daily dose of more than 150 mg is given in 2 or 3 divided doses. Dosage adjustments should be made carefully on an individual patient basis, to maintain the patients at the lowest effective dose.

Patients with depression should be treated for a sufficient period of at least 6 months to ensure that they are free from symptoms.

Children/adolescents

Favoxil should not be used in children and adolescents under the age of 18 years for the treatment of major depressive episode. The efficacy and safety of Favoxil have not been established in the treatment of pediatric major depressive episode (see section 4.4).

Obsessive compulsive disorder

Adults

The recommended dose is between 100-300 mg daily. Patients should start at is 50 mg per day. Although there may be an increased potential for undesirable effects at higher doses, if after some weeks on the recommended dose insufficient response is seen some patients may benefit from having their dose increased gradually up to a maximum of 300 mg a day (see section 5.1). Doses up to 150 mg can be given as a single dose, preferably in the evening. It is advisable that a total daily dose of more than 150 mg is given in 2 or 3 divided doses. If a good therapeutic response has been obtained, treatment can be continued at a dosage adjusted on an individual basis.

While there are no systematic studies to answer the question of how long to continue fluvoxamine treatment, OCD is a chronic condition and it is reasonable to consider continuation beyond 10 weeks in responding patients. Dosage adjustments should be made carefully on an individual patient basis, to maintain the patient at the lowest effective dose. The need for treatment should be reassessed periodically. Some clinicians

advocate concomitant behavioral psychotherapy for patients who have done well on pharmacotherapy. Long-term efficacy (more than 24 weeks) has not been demonstrated in OCD.

Children/adolescents

In children over 8 years and adolescents there is limited data on a dose of up to 100 mg b.i.d for 10 weeks. The starting dose is 25 mg per day. Increase every 4-7 days in 25 mg increments as tolerated until an effective dose is achieved. The maximum dose in children should not exceed 200 mg/day. (For further details see section 5.1 and 5.2). It is advisable that a total daily dose of more than 50 mg should be given in two divided doses. If the two divided doses are not equal, the larger dose should be given at bedtime.

Withdrawal symptoms seen on discontinuation of fluvoxamine

Abrupt discontinuation should be avoided. When stopping treatment with fluvoxamine, the dose should be gradually reduced over a period of at least one or two weeks in order to reduce the risk of withdrawal reactions (see section 4.4 Special warnings and special precautions for use and section 4.8 Undesirable effects). (If intolerable symptoms occur following a decrease in the dose or upon discontinuation of treatment, then resuming the previously prescribed dose may be considered. Subsequently, the physician may continue decreasing the dose, but at a more gradual rate.

Hepatic or renal insufficiency

Patients suffering from hepatic or renal insufficiency should start on a low dose and be carefully monitored.

Method of administration

Favoxil tablets should be swallowed with water and without chewing.

4.3 Contraindications

Favoxil tablets are contraindicated in combination with tizanidine and monoamine oxidase inhibitors (MAOIs). (See section 4.5).

Treatment with fluvoxamine can be initiated:

- two weeks after discontinuation of an irreversible MAOI, or
- The following day after discontinuation of a reversible MAOI (e.g. moclobemide, linezolid)

See section 4.4 for precautions in the exceptional case linezolid needs to be given in combination with fluvoxamine.

At least one week should elapse between discontinuation of fluvoxamine and initiation of therapy with any MAOI.

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Breastfeeding

4.4 Special warnings and precautions for use

Suicide/suicidal thoughts or clinical worsening

Depression is associated with an increased risk of suicidal thoughts, self-harm and suicide (suicide-related events). The risk persists until significant remission occurs. As improvement may not occur during the first

few weeks or more of treatment, patients should be closely monitored until such improvement occurs. It is general clinical experience that the risk of suicide may increase again in the early stages of recovery. Other psychiatric conditions for which Favoxil is prescribed can also be associated with an increased risk of suicide-related events. In addition, these conditions may be co-morbid with major depressive disorder. The same precautions observed when treating patients with major depressive disorder should therefore be observed when treating patients with other psychiatric disorders. Patients with a history of suicide-related events or those exhibiting a significant degree of suicidal ideation prior to commencement of treatment are known to be at a greater risk of suicidal thoughts or suicide attempts, and should receive careful monitoring during treatment.

Young adults (ages 18 to 25 years)

A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials of antidepressant drugs in adult patients with psychiatric disorders showed an increased risk of suicidal behavior with antidepressants compared to placebo in patients less than 25 years old.

Close supervision of patients and in particular those at high risk should accompany drug therapy especially in early treatment and following dose changes.

Patients (and caregivers of patients) should be alerted about the need to monitor for any clinical worsening, suicidal behavior or thoughts and unusual changes in behavior and to seek medical advice immediately if these symptoms present.

Pediatric population

Fluvoxamine should not be used in the treatment of children and adolescents under the age of 18 years except for patients with Obsessive Compulsive Disorder. Suicide-related behaviors (suicide attempt and suicidal thoughts), and hostility (predominantly aggression, oppositional behavior and anger) were more frequently observed in clinical trials among children and adolescents treated with antidepressants compared to those treated with placebo. If, based on clinical need, a decision to treat is nevertheless taken; the patient should be carefully monitored for the appearance of suicidal symptoms.

In addition, long-term safety data in children and adolescents concerning growth, maturation and cognitive and behavioral development are lacking.

Geriatric population

Data in elderly subjects give no indication of clinically significant differences in normal daily dosages compared to younger subjects. However, upward dose titration should be done more slowly in the elderly, and dosing should always be done with caution.

Renal and hepatic impairment

Patients suffering from hepatic or renal insufficiency should start on a low dose and be carefully monitored. Treatment with fluvoxamine has rarely been associated with an increase in hepatic enzymes, generally accompanied by clinical symptoms. In such cases treatment should be discontinued.

Withdrawal symptoms seen on discontinuation of fluvoxamine treatment

Withdrawal symptoms when treatment is discontinued are common, particularly if discontinuation is abrupt (see section 4.8 Undesirable effects). In clinical trials, adverse events seen on treatment discontinuation occurred in approximately 12% of patients treated with fluvoxamine, which is similar to the incidence seen in patients

taking placebo. The risk of withdrawal symptoms may be dependent on several factors including the duration and dose of therapy and the rate of dose reduction.

The most commonly reported reactions in association with withdrawal of the product include: dizziness, sensory disturbances (including paresthesia, visual disturbances and electric shock sensations), sleep disturbances (including insomnia and intense dreams), agitation and anxiety, irritability, confusion, emotional instability, nausea and/or vomiting and diarrhea, sweating and palpitations, headache and tremor. Generally these symptoms are mild to moderate; however in some patients they may be severe in intensity. They usually occur within the first few days of discontinuing treatment, but there have been very rare reports of such symptoms in patients who have inadvertently missed a dose. Generally these symptoms are self-limiting and usually resolve within 2 weeks, though in some individuals they may be prolonged (2-3 months or more). It is therefore advised that fluvoxamine should be gradually tapered when discontinuing treatment over a period of several weeks or months, according to the patient's needs (see "Withdrawal Symptoms Seen on Discontinuation of Fluvoxamine", Section 4.2 Posology and method of administration).

Psychiatric Disorders

Fluvoxamine should be used with caution in patients with a history of mania/hypomania. Fluvoxamine should be discontinued in any patient entering a manic phase.

Akathisia/psychomotor restlessness

The use of fluvoxamine has been associated with the development of akathisia, characterized by a subjectively unpleasant or distressing restlessness and need to move often accompanied by an inability to sit or stand still. This is most likely to occur within the first few weeks of treatment. In patients who develop these symptoms, increasing the dose may be detrimental.

Nervous system disorders

Although in animal studies fluvoxamine has no pro-convulsive properties, caution is recommended when the drug is administered to patients with a history of convulsive disorders. Fluvoxamine should be avoided in patients with unstable epilepsy and patients with controlled epilepsy should be carefully monitored. Treatment with fluvoxamine should be discontinued if seizures occur or if seizure frequency increases. On rare occasions, development of a serotonin syndrome or neuroleptic malignant syndrome-like events have been reported in association with treatment of fluvoxamine, particularly when given in combination with other serotonergic and/or neuroleptic drugs. As these syndromes may result in potentially life-threatening conditions, treatment with fluvoxamine should be discontinued if such events (characterized by clusters of symptoms such as hyperthermia, rigidity, myoclonus, autonomic instability with possible rapid fluctuations of vital signs, mental status changes including confusion, irritability, extreme agitation progressing to delirium and coma) occur and supportive symptomatic treatment should be initiated.

In exceptional circumstances, linezolid (an antibiotic which is a reversible relatively weak nonselective MAOI) can be given in combination with fluvoxamine provided that there are facilities for close observation and management of symptoms of serotonin syndrome and monitoring of blood pressure (see section 4.3 and 4.5). If symptoms occur, physicians should consider discontinuing one or both agents.

Metabolism and nutrition disorders

As with other SSRIs, hyponatraemia has been rarely reported, and appears to be reversible when fluvoxamine is discontinued. Some cases were possibly due to inappropriate antidiuretic hormone secretion syndrome. The majority of reports were associated with older patients.

Glycemic control may be disturbed, (i.e., hyperglycemia, hypoglycemia, decreased glucose tolerance), especially in the early stages of treatment. When fluvoxamine is given to patients with a known history of diabetes mellitus, the dosage of anti-diabetic drugs may need to be adjusted.

Eye Disorders

Mydriasis has been reported in association with SSRIs such as fluvoxamine. Therefore caution should be used when prescribing fluvoxamine in patients with raised intraocular pressure or those at risk of acute narrow-angle glaucoma.

Hematological disorders

There have been reports of the following hemorrhagic disorders: gastrointestinal bleeding, gynecological hemorrhage, and other cutaneous or mucous bleeding with SSRIs. Caution is advised in patients taking SSRIs, particularly in elderly patients and in patients who concomitantly use drugs known to affect platelet function (e.g. atypical antipsychotics and phenothiazines, most TCAs, acetylsalicylic acid, NSAIDs) or drugs that increase risk of bleeding as well as in patients with a history of bleeding and in those with predisposing conditions (e.g. thrombocytopenia, or coagulation disorders).

Cardiac disorders

Fluvoxamine should not be co-administered with terfenadine, astemizole or cisapride as plasma concentrations may be increased resulting in a higher risk for QT-prolongation/Torsade de Pointes.

Due to lack of clinical experience, special attention is advised in the situation of post-acute myocardial infarction.

Electroconvulsive therapy (ECT)

There is limited clinical experience of concomitant administration of fluvoxamine and ECT; therefore caution is advisable.

CYP2C19 inhibition

Since clopidogrel is metabolised to its active metabolite partly by CYP2C19, use of fluvoxamine that inhibit the activity of this enzyme would be expected to result in reduced drug levels of the active metabolite of clopidogrel. The clinical relevance of this interaction is uncertain. As a precaution concomitant use of fluvoxamine should be discouraged (see section 4.5).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacodynamic interactions

The serotonergic effects of fluvoxamine may be enhanced when used in combination with other serotonergic agents (including triptans, tramadol, linezolid, SSRIs and St. John's Wort preparations) (see also section 4.4 "Special warnings and precautions for use")

Fluvoxamine has been used in combination with lithium in the treatment of severely ill, drug-resistant patients. However, lithium (and possibly also tryptophan) enhances the serotonergic effects of fluvoxamine. The combination should be used with caution in patients with severe, drug-resistant depression.

In patients on oral anticoagulants and fluvoxamine, the risk for hemorrhage may increase and these patients should therefore be closely monitored.

As with other psychotropic drugs patients should be advised to avoid alcohol use while taking fluvoxamine.

Monoamine oxidase inhibitors

Fluvoxamine should not be used in combination with MAOIs, including linezolid, due to risk of serotonin syndrome (see also section 4.3 Contraindications and section 4.4 Special warnings and precautions for use).

Effect of fluvoxamine on the oxidative metabolism of other drugs

Fluvoxamine can inhibit the metabolism of drugs metabolized by certain cytochrome P450 isoenzymes (CYPs). A strong inhibition of CYP1A2 and CYP 2C19 is demonstrated in in vitro and in vivo studies. CYP2C9, CYP 2D6 and CYP3A4 are inhibited to a lesser extent. Drugs which are largely metabolised via these isoenzymes are eliminated slower and may have higher plasma concentrations when coadministered with fluvoxamine.

In case of prodrugs which are activated by CYPs mentioned above, like clopidogrel, plasma concentrations of the active substance/metabolite may be lower when co-administered with fluvoxamine. As a precaution concomitant use of clopidogrel and fluvoxamine should be discouraged.

Concomitant therapy of fluvoxamine and these drugs should be initiated at or adjusted to the low end of their dose range. Plasma concentrations, effects or adverse effects of coadministered drugs should be monitored and their dosage should be reduced, if necessary.

This is particularly relevant for drugs with a narrow therapeutic index.

Compounds with narrow therapeutic index

Co-administration with fluvoxamine and drugs with a narrow therapeutic index (such as tacrine, theophylline, methadone, mexiletine, phenytoin, carbamazepine and cyclosporine) should be carefully monitored when these drugs are metabolized exclusively or by a combination of CYPs inhibited by fluvoxamine. If necessary, dose adjustment of these drugs is recommended.

An increase in previously stable plasma levels of those tricyclic antidepressants (e.g. clomipramine, imipramine, amitriptyline) and neuroleptics (e.g. clozapine and olanzapine, quetiapine) which are largely metabolised through cytochrome P450 1A2 when given together with fluvoxamine, has been reported. A decrease in the dose of these products should be considered if treatment with fluvoxamine is initiated.

The plasma levels of oxidatively metabolised benzodiazepines (e.g. triazolam, midazolam, alprazolam, and diazepam) are likely to be increased when coadministered with fluvoxamine. The dosage of these benzodiazepines should be reduced during coadministration with fluvoxamine.

As plasma concentrations of ropinirole may be increased in combination with fluvoxamine thus increasing the risk of overdose, surveillance and reduction in the dosage of ropinirole during fluvoxamine treatment and after its withdrawal may be required.

As plasma concentrations of propranolol are increased in combination with fluvoxamine, the propranolol dose may need to be lowered.

When given with fluvoxamine, warfarin plasma concentrations were significantly increased and prothrombin times prolonged.

Cases of increased side effects

Isolated cases of cardiac toxicity have been reported when fluvoxamine was combined with thioridazine. Caffeine plasma levels are likely to be increased during coadministration with fluvoxamine. Thus, patients who consume high quantities of caffeine containing beverages should lower their intake when fluvoxamine is administered and adverse caffeine effects (like tremor, palpitations, nausea, restlessness, insomnia) are observed.

Terfenadine, astemizole, cisapride, sildenafil (see also section 4.4 Special warnings and precautions for use).

Fluvoxamine does not influence plasma concentrations of digoxin.

Fluvoxamine does not influence plasma concentrations of atenolol.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Epidemiological data have suggested that the use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) in pregnancy, particularly in late pregnancy, may increase the risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn (PPHN). The observed risk was approximately 5 cases per 1000 pregnancies. In the general population 1 to 2 cases of PPHN per 1000 pregnancies occur.

Reproduction toxicity studies in animals revealed treatment related increases in embryotoxicity (embryofetal death, fetal eye abnormalities). The relevance to humans is unknown. The safety margin for reproductive toxicity is unknown (see section 5.3).

Fluvoxamine should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with fluvoxamine.

Isolated cases of withdrawal symptoms in the newborn child have been described after the use of fluvoxamine at the end of pregnancy.

Some newborns experience feeding and/ or respiratory difficulties, seizures, temperature instability, hypoglycemia, tremor, abnormal muscle tone, jitteriness, cyanosis, irritability, lethargy, somnolence, vomiting, and difficulty in sleeping and constant crying after third trimester exposure to SSRIs and may require prolonged hospitalization.

Breastfeeding

Fluvoxamine is excreted via human milk in small quantities. Therefore, the drug should not be used by women who breast-feed.

Fertility

Reproductive toxicity studies in animals have shown that Favoxil impairs male and female fertility. The safety margin for this effect was not identified. The relevance of these findings to humans is unknown (see section 5.3).

Animal data have shown that fluvoxamine may affect sperm quality (see section 5.3). Human case reports with some SSRIs have shown that an effect on sperm quality is reversible. Impact on human fertility has not been observed so far.

Fluvoxamine should not be used in patients attempting to conceive unless the clinical condition of the patient requires treatment with fluvoxamine.

4.7 Effects on ability to drive and use of machines

Fluvoxamine up to 150 mg has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. It showed no effect on psychomotor skills associated with driving and operating machinery in healthy volunteers. However, somnolence has been reported during treatment with fluvoxamine. Therefore, caution is recommended until the individual response to the drug has been determined.

4.8 Undesirable effects

Adverse reactions, observed in clinical studies at frequencies listed below, are often associated with the illness and are not necessarily related to treatment.

Frequency estimate: Very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

| MedDra system organ class | Common | <u>Uncommon</u> | Rare | Very rare | Frequency not known |
|------------------------------------|----------|-----------------|------|-----------|---|
| Endocrine disorders | | | | | Hyperprolactinemia, Inappropriate antidiuretic hormone secretion. |
| Metabolism and nutrition disorders | Anorexia | | | | Hyponatremia, weight increased, weight decreased. |

| MedDra system organ class | Common | <u>Uncommon</u> | Rare | Very rare | Frequency not known |
|---------------------------------|--|----------------------------------|------------|-----------|--|
| Psychiatric disorders | | Hallucination, confusional stage | Mania | | Suicidal ideation (see section 4.4 Special warnings and special precautions for use) |
| Nervous system disorders | Agitation, nervousness, anxiety, insomnia, somnolence, tremor, headache, dizziness | Extra-pyramidal disorder, ataxia | Convulsion | | Serotonin syndrome, neuroleptic malignant syndrome-like events, paresthesia, dysgeusia, and SIADH have been reported (see also section 4.4 Special warnings and special precautions for use). Psychomotor restlessness/akathisia (see section 4.4 Special warnings |

| MedDra system organ class | Common | <u>Uncommon</u> | Rare | Very rare | Frequency not known |
|------------------------------------|--|------------------------------|-------------|------------------|--|
| | | | | | and precautions for use). |
| Eye disorders | | | | | Glaucoma, Mydriasis. |
| Renal and urinary disorders | | | | | Micturition disorder (including urinary retention, urinary incontinence, pollakiuria, nocturia and enuresis) |
| Cardiac disorders | Palpitations/ tachycardia | | | | |
| Vascular disorders | | (Orthostatic) hypotension | | | Haemorrhage (e.g. gastrointestinal haemorrhage, gynaecological haemorrhage, ecchymosis, and purpura). |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain, constipation, diarrhoea, dry mouth, | | | | |

| MedDra system organ class | Common | <u>Uncommon</u> | Rare | Very rare | Frequency not known |
|---|-----------------------------------|--|----------------------------|------------------|---|
| | dyspepsia, nausea, vomiting | | | | |
| Hepatobiliary disorders | | | Hepatic function abnormal | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Hyper-hydrosis Sweating | Cutaneous hypersensitivity reactions (incl. angioneurotic oedema, rash, pruritis,) | Photo-sensitivity reaction | | |
| Musculoskeletal , connective tissue and bone disorders | | Arthralgia, myalgia | | | Bone fractures ** |
| Reproductive system and breast disorders | | Abnormal (delayed) ejaculation | Galactorrhoea | | Anorgasmia, menstrual disorders (such as amenorrhoea, hypomenorrhoea, metrorrhagia, menorrhagia). |
| General disorders and administration site reactions | Asthenia, malaise | | | | Drug withdrawal syndrome including drug withdrawal syndrome neonatal (see section 4.6) |

| MedDra system organ class | Common | <u>Uncommon</u> | Rare | Very rare | Frequency not known |
|---------------------------|--------|-----------------|------|-----------|-------------------------------------|
| | | | | | Fertility, Pregnancy and Lactation) |

*Nausea, sometimes accompanied by vomiting is the most frequently observed symptom associated with fluvoxamine treatment. This side effect usually diminishes within the first two weeks of treatment.

** Class effects: Epidemiological studies, mainly conducted in patients 50 years of age and older, show an increased risk of bone fractures in patients receiving Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) and Tricyclic Antidepressants (TCAs). The mechanism leading to this risk is unknown.

Cases of suicidal ideation and suicidal behaviours have been reported during fluvoxamine therapy or early after treatment discontinuation (see section 4.4 Special warnings and precautions for use).

Withdrawal symptoms seen on discontinuation of fluvoxamine treatment.

Discontinuation of fluvoxamine (particularly when abrupt) commonly leads to withdrawal symptoms. Dizziness, sensory disturbance (including paraesthesia, visual disturbance and electric shock sensations), sleep disturbances (including insomnia and intense dreams), agitation and anxiety, irritability, confusion, emotional instability, nausea and/or vomiting, diarrhoea, sweating, palpitations, headache and tremor are the most commonly reported reactions. Generally these events are mild to moderate and are self-limiting; however, in some patients they may be severe and/or prolonged. It is therefore advised that when fluvoxamine treatment is no longer required, gradual discontinuation by dose tapering should be carried out (see section 4.2) Posology and method of administration and section 4.4 Special warnings and precautions for use).

Paediatric population

In one 10-week placebo-controlled trial in children and adolescents with OCD, frequently reported adverse events with a higher incidence than placebo, were: insomnia, asthenia, agitation, hyperkinesia, somnolence and dyspepsia. Serious adverse events in this study included: agitation and hypomania. Convulsions in children and adolescents have been reported during use outside clinical trials.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form

<http://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.gov.il>

Additionally, you can also report to www.perrigo-pharma.co.il.

4.9 Overdose

Symptoms

Symptoms include gastro-intestinal complaints (nausea, vomiting and diarrhea), somnolence and dizziness. Cardiac events (tachycardia, bradycardia, and hypotension), liver function disturbances, convulsions and coma have also been reported.

Fluvoxamine has a wide margin of safety in overdose. Since market introduction, reports of death attributed to overdosage of fluvoxamine alone have been extremely rare. The highest documented dose of fluvoxamine ingested by a patient is 12 gram. This patient recovered completely. Occasionally, more serious complications were observed in cases of deliberate overdose of fluvoxamine in combination with other drugs.

Treatment

There is no specific antidote to fluvoxamine. In case of overdose the stomach should be emptied as soon as possible after tablet ingestion and symptomatic treatment should be given. The repeated use of medicinal charcoal, if necessary accompanied by an osmotic laxative, is also recommended. Forced diuresis or dialysis is unlikely to be of benefit.

6. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antidepressants, Selective serotonin reuptake inhibitors

ATC code: N06AB08

The mechanism of action of fluvoxamine is thought to be related to selective serotonin re-uptake inhibition in brain neurones. There is minimum interference with noradrenergic processes. Receptor binding studies have demonstrated that fluvoxamine has negligible binding capacity to alpha adrenergic, beta adrenergic, histaminergic, muscarine cholinergic, dopaminergic or serotonergic receptors.

In a placebo controlled trial in 120 patients with OCD, aged between 8 and 17 years, a statistically significant improvement was seen in the total population in favour of fluvoxamine at 10 weeks. A further subgroup analysis showed improvement on the C-YBOCS rating scale in children whereas no effect was seen in adolescents. The mean dose was respectively 158 mg and 168 mg/day.

Dose response

No formal clinical trials were conducted investigating the dose response of fluvoxamine. However, it is clinical experience that up-titrating the dose might be beneficial for some patients.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Fluvoxamine is completely absorbed following oral administration. Maximum plasma concentrations occur within 3-8 hours of dosing. –The mean absolute bioavailability is 53%, due to first-pass metabolism. The pharmacokinetics of fluvoxamine is not influenced by concomitant food intake.

Distribution

In vitro plasma protein binding of fluvoxamine is 80%. Volume of distribution in humans is 25 l/kg.

Metabolism

Fluvoxamine undergoes extensive metabolism in the liver. Although CYP2D6 is *in vitro* the main isoenzyme involved in fluvoxamine's metabolism, plasma concentrations in poor metabolisers of CYP2D6 are not much higher than those in extensive metabolisers.

The mean plasma half-life is approximately 13-15 hours after a single dose, and slightly longer (17-22 hours) during repeated dosing. Steady-state plasma levels are usually achieved within 10-14 days.

Fluvoxamine undergoes extensive hepatic transformation, mainly via oxidative demethylation, into at least nine metabolites, which are excreted by the kidneys. The two major metabolites showed negligible pharmacological activity. The other metabolites are not expected to be pharmacologically active.

Fluvoxamine is a potent inhibitor of CYP1A2 and CYP2C19. A moderate inhibition was found for CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4.

Fluvoxamine displays linear single-dose pharmacokinetics. Steady-state concentrations are higher than calculated from single-dose data, and are disproportional higher at higher daily doses.

Special patients groups

The pharmacokinetics of fluvoxamine is similar in healthy adults, elderly patients, and patients with renal insufficiency. The metabolism of fluvoxamine is impaired in patients with liver disease.

Steady-state plasma concentrations of fluvoxamine were twice as high in children (aged 6-11) as in adolescents (aged 12-17). Plasma concentrations in adolescents are similar to those of adults.

5.3 Preclinical safety data

Carcinogenesis and mutagenesis

There is no evidence of carcinogenicity or mutagenicity with fluvoxamine.

Fertility and reproductive toxicity

Animal studies on male and female fertility revealed reduction of mating performance, decreased sperm count, and fertility index and increased ovary weights at levels higher than human exposure.

The effects were observed at exposures >two-fold higher than exposures at the maximum therapeutic dose. As there is no safety margin between exposure at the NOAEL in the reproductive studies and the exposure at the maximum therapeutic dose a risk to patients cannot be ruled out.

Reproductive toxicity studies in rats have shown that fluvoxamine is embryotoxic (increased embryo fetal death [resorptions], increased fetal eye abnormalities [folded retina], reduced fetal weights and delayed ossification). The effects on fetal weights and ossification are likely to be secondary to maternal toxicity (reduced maternal bodyweight and bodyweight gain).

In addition an increased incidence of perinatal pup mortality in pre-and postnatal studies was seen.

The safety margin for reproductive toxicity is unknown.

Physical and psychological dependence

The potential for abuse, tolerance and physical dependence has been studied in a nonhuman primate model. No evidence of dependency phenomena was found.

7. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet Cores: Mannitol, maize starch, pregelatinised starch, sodium stearyl fumarate, colloidal anhydrous silica,
Coating: Talc, glyceryl triacetate, eudragit L-30-D, povidone, titanium dioxide, yellow iron oxid

7.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

48 months

6.4 Special precautions for storage

Store below 25°C

6.5 Nature and contents of container

PVC/PVDC blister of 10 tablets

Favoxil 50 mg: 10 tablets, 20 tablets, 60 tablets.

Favoxil 100 mg: 10 tablets, 30 tablets, 60 tablets.

6.6 Special precautions for disposal

No special recommendation.

8. MANUFACTURER

PERRIGO ISRAEL PHARMACEUTICALS LTD., P.O.B. 16 YERUHAM

9. LICENSE NUMBER

FAVOXIL 50 041-92-25727-00

FAVOXIL 100 041-91-25728-00

10. LICENSE HOLDER

PERRIGO ISRAEL PHARMACEUTICALS LTD., P.O.B. 16 YERUHAM

THE FORMAT OF THIS LEAFLET WAS DETERMINED BY THE MINISTRY OF HEALTH AND ITS
CONTENT WAS CHECKED AND APPROVED IN FEBRUARY 2017