

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fluvosol 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Fluvosol 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttava aine: fluvoksamiinimaleaatti.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg tai 100 mg fluvoksamiinimaleaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Fluvosol 50 mg tabletit: valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on jakouurre molemmilla puolilla ja merkintä ”FLM 50”.

Fluvosol 100 mg tabletit: valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on jakouurre molemmilla puolilla ja merkintä ”FLM 100”.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Vakavat masennustilat
- Pakko-oireiset häiriöt.

4.2 Annostus ja antotapa

Depressiot

Aikuiset

Suosittelun annos on 100 mg vuorokaudessa. Aloitusannos on tavallisimmin 50 mg:n tai 100 mg:n kerta-annos illalla. Annostus tulee tarkistaa ja tarvittaessa muuttaa 3-4 viikon aikana hoidon aloituksesta ja sen jälkeen aina kun sen katsotaan olevan kliinisesti tarpeellista. Jos riittävää vastetta ei ole saavutettu suositusannoksella muutaman viikon hoidon jälkeen, joidenkin potilaiden kohdalla voi olla hyödyllistä suurentaa annosta vähitellen enimmäisannokseen 300 mg vuorokaudessa (ks. kohta 5.1), vaikka haittavaikutusten mahdollisuus kasvaakin annoksen suurentuessa.

Enintään 150 mg:n annokset voidaan ottaa kerta-annoksena, mieluiten illalla. Yli 150 mg vuorokausiannos on syytä jakaa kahteen tai kolmeen antokertaan. Annostason määrittäminen tulisi tehdä yksilöllisesti käyttäen pienintä tehokasta annosta.

Depressiolääkehoitoa tulisi jatkaa vähintään 6 kk oireiden paranemisen jälkeen, jotta oireettomuus voidaan varmistaa.

Pediatriset potilaat

Fluvoksamiinia ei tule käyttää vakavien masennustilojen hoitoon lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille.

Fluvoksamiinin tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu lasten vakavien masennustilojen hoidossa (ks. kohta 4.4.).

Pakko-oireiset häiriöt

Aikuiset

Suosittelun annos on 100 – 300 mg vuorokaudessa. Aloitusannos on 50 mg vuorokaudessa. Jos riittävää vastetta ei ole saavutettu suositusannoksella muutaman viikon hoidon jälkeen, joillekin potilaille voi olla hyödyksi suurentaa annosta vähitellen enimmäisannokseen 300 mg vuorokaudessa (ks. kohta 5.1), vaikka häittävaikutusten mahdollisuus kasvaakin annoksen suurentuessa

Alle 150 mg vuorokausiannos voidaan ottaa kerta-annoksena, mieluiten illalla. Yli 150 mg:n vuorokausiannos on syytä jakaa 2 - 3 annoskertaan.

Jos hyvä hoitovaste on saavutettu, hoitoa voidaan jatkaa yksilöllistä annostusta noudattaen.

Koska hoitojakson pituudesta ei ole olemassa systemaattisia tutkimuksia ja pakko-oireinen häiriö on krooninen tila, on järkevää harkita 10 viikkoa pidempien hoitojaksojen jatkamista niillä potilailla, joille hoito on tehonnut. Annostason määrittäminen tulisi tehdä yksilöllisesti käyttäen pienintä tehokasta annosta. Hoidon tarve tulee arvioida säännöllisin väliajoin uudelleen. Jotkut klinikot suosittavat samanaikaista psykoterapiaa potilaille, joilla lääkehoito on osoittautunut tehokkaaksi. Hoidon pitkäaikaista tehoa (yli 24 viikkoa) ei ole osoitettu pakko-oireisessa häiriössä.

Lapset/alle 18-vuotiaat nuoret

Yli 8-vuotiaiden lasten ja nuorten osalta on saatavilla rajoitetusti tutkimustietoa 10 viikon hoitoajalta annostuksella 100 mg kahdesti vuorokaudessa. Aloitusannos on 25 mg vuorokaudessa. Annosta lisätään joka 4-7 vuorokausi 25 mg kunnes tehokas annos saavutetaan. Lasten enimmäisannos ei saa ylittää 200 mg/vuorokaudessa. (Lisätietoja, ks. kohdat 5.1, 5.2)

Yli 50 mg:n vuorokausiannos on syytä jakaa kahteen annoskertaan. Jos jaetut annokset eivät ole yhtä suuria, suurempi annos kannattaa antaa illalla nukkumaan mentäessä.

Serotoniinin takaisinoton estäjä (SSRI) -hoidon lopettamisen yhteydessä havaitut oireet

Hoidon äkillistä lopettamista tulee välttää. Kun fluvoksamiinihoito lopetetaan, annosta tulee pienentää vähitellen vähintään yhden - kahden viikon aikana lopettamiseen liittyvien oireiden riskin vähentämiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos oireita ilmenee annosta pienennettäessä tai hoitoa lopetettaessa, voidaan harkita palaamista edelliseen annokseen. Lääkäri voi tämän jälkeen jatkaa annoksen pienentämistä, mutta hitaammalla aikataululla.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Mikäli potilaalla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta, hoito on aloitettava pienin annosin ja tilannetta on seurattava huolellisesti.

Antotapa

Fluvoksamiinitabletit niellään veden kanssa kokonaisina ja pureskelematta.

4.3 Vasta-aiheet

- Fluvoksamiinia ei saa käyttää samanaikaisesti monoamiinioksidaasin estäjien (MAO:n estäjien) kanssa.

Fluvoksamiinihoito voidaan aloittaa:

- kaksi viikkoa irreversiibeliin MAO:n estäjien käytön lopettamisesta, tai
- seuraavana päivänä reversiibeliin MAO:n estäjien (esim. moklobemidi) käytön lopettamisesta.

Minkään MAO:n estäjän käyttöä ei tule aloittaa ennen kuin on kulunut viikko fluvoksamiinihoidon lopettamisesta.

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Itsemurha/itsemurha-ajatukset tai masennuksen paheneminen

Masennukseen liittyy lisääntynyt alttius itsemurha-ajatuksiin, itsensä vahingoittamiseen ja itsemurhiin (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä alttius säilyy kunnes itse taudissa tapahtuu merkittävää paranemista. Koska paranemista ei ehkä tapahdu ensimmäisten viikkojen aikana hoidon aloituksesta, tulee potilaita seurata tarkoin siihen saakka, että paranemista tapahtuu. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään, että itsemurha-alttius kasvaa taudin paranemisen alkuvaiheessa.

Myös muihin psykiatrisiin käyttöaiheisiin, mihin fluvoksamiinia voidaan määrätä, voi liittyä lisääntynyt alttius itsemurhaan liittyviin tapahtumiin. Lisäksi nämä muut sairaudet tai oireet voivat esiintyä yhtä aikaa masennuksen kanssa. Siksi samat varoitukset kuin hoidettaessa vaikeasti masentuneita potilaita tulee ottaa huomioon hoidettaessa potilaita, joilla on näitä muita psykiatrisia oireita.

Potilaat, joilla on aiemmin ollut itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä, tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, ovat alttiimpia itsemurha-ajatuksille ja -yrityksille, ja heitä tulee tarkkailla erityisesti hoidon aikana.

Meta-analyysi lumekontrolloidulla psykiatrisilla aikuispotilailla tehdyistä masennuslääke-tutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Riskialttiita potilaita tulee seurata tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen.

Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) tulee kiinnittää huomiota mahdolliseen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymiseen tai -ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

Käyttö lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille

Fluvoksamiinia ei tule käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon paitsi yli 8-vuotiaille potilaille, joilla on pakko-oireinen häiriö. Itsemurhakäyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) sekä vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiota, vastustavaa käyttäytymistä ja vihaa) havaittiin kliinisissä tutkimuksissa useammin masennuslääkkeitä saaneilla lapsilla ja nuorilla kuin lumelääkettä saaneilla lapsilla ja nuorilla. Jos hoitopäätös kliinisen tarpeen perusteella silti tehdään, pitäisi potilasta seurata tarkasti itsemurhaoireiden ilmaantumisen varalta.

Lisäksi pitkän aikavälin turvallisuutta koskevat tiedot lasten ja nuorten kasvamisesta, kypsymisestä sekä kognitiivisesta kehityksestä ja käyttäytymisen kehityksestä puuttuvat.

Akatisia/psyykomotorinen levottomuus

Fluvoksamiinin käyttöön on liittynyt akatisia, joka ilmenee subjektiivisesti epämiellyttävänä tai ahdistavana levottomuutena ja usein toistuvana liikkumistarpeena ja kyvyttömyytenä istua tai seisoa paikallaan. Tätä esiintyy todennäköisimmin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Tällaisten potilaiden annoksen suurentaminen voi olla haitallista.

Oireet SSRI-hoidon lopettamisen yhteydessä

Oireet ovat yleisiä hoitoa lopetettaessa varsinkin, jos hoito lopetetaan äkillisesti (ks. kohta 4.8)

Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksia esiintyi hoitoa lopetettaessa noin 12 % potilaista, jotka olivat saaneet fluvoksamiinia. Yleisyys on sama kuin lumelääkettä saaneilla potilailla.

Lopettamisoireiden riski riippuu useasta tekijästä, kuten hoidon kestosta ja annoksen suuruudesta sekä annoksen pienentämisnopeudesta. Yleisimmin raportoituja reaktioita ovat huimaus, aistiharhat (mukaan lukien parestesiat, näköhäiriöt ja sähköiskun tunne), unihäiriöt (unettomuus ja intensiiviset unet), agitaatio tai ahdistuneisuus, ärtyneisyys, sekavuus, tunne-elämän epävakaisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu ja ripuli, hikoilu ja sydämentykytys, vapina ja päänsärky. Nämä oireet ovat yleensä lieviä tai kohtalaisen voimakkaita, mutta joillakin potilailla ne voivat olla vakavia. Oireita esiintyy

yleensä muutamana ensimmäisenä päivänä hoidon lopettamisen jälkeen, mutta niitä on hyvin harvinaisina raportoitu potilailla, jotka ovat tahattomasti unohtaneet ottaa annoksen. Oireet paranevat yleensä kahden viikon sisällä, mutta joillakin henkilöillä ne voivat kestää pitempään (2-3 kuukautta tai pitempään). Tämän takia suositellaan, että fluvoksamiinihoito lopetetaan vähitellen usean viikon tai kuukauden aikana potilaan tarpeiden mukaan (ks. kohta 4.2).

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Mikäli potilaalla on maksan tai munuaisten toimintahäiriöitä, hoito on aloitettava pienin annoksin ja tilannetta on seurattava huolellisesti.

Maksaentsyymit

Jossain harvinaisissa tapauksissa fluvoksamiinihoitoon on liittynyt maksaentsyymien nousua sekä yleensä klinisiä oireita. Näissä tapauksissa hoito tulee lopettaa.

Verensokeriarvot

Verensokeri saattaa vaihdella, erityisesti hoidon alkuvaiheessa. Sokeritautilääkkeen annosta voidaan joutua muuttamaan.

Kouristukset/epilepsia

Vaikka fluvoksamiiniin ei eläinkokeissa ole todettu madaltavan kouristuskynnystä, varovaisuutta on syytä noudattaa epileptikkoja hoidettaessa. Fluvoksamiiniin käyttöä tulee välttää potilailla, joilla on epästabiili epilepsia. Potilaita, joilla on tasapainossa oleva epilepsia, on seurattava huolellisesti. Fluvoksamiinihoito tulisi lopettaa, jos kohtauksia esiintyy tai jos kohtaukset toistuvat aiempaa useammin.

Serotoniinioireyhtymä/malignin neuroleptioireyhtymän kaltaiset oireet

Fluvoksamiiniin käytön yhteydessä on raportoitu harvoin serotoniinioireyhtymän kehittymistä tai malignin neuroleptioireyhtymän kaltaisia oireita, erityisesti silloin kun fluvoksamiinia on annettu toisen serotonergisen ja/tai neuroleptisen lääkeaineen kanssa. Koska nämä oireyhtymät saattavat olla hengenvaarallisia, oireiden (joiden tyypillisiä piirteitä ovat: kuume, jäykkyys, lihasnykäykset, autonomisen hermoston epävakaisuus ja mahdolliset nopeat elintärkeiden elintoimintojen vaihtelut, psyyken tilan muutokset sisältäen sekavan olotilan, ärtyvyyden, äärimmäisen agitaation, joka voi johtaa deliriumiin ja tajuttomuuteen) ilmaantuessa fluvoksamiinihoito on keskeytettävä ja oireenmukainen hoito aloitettava.

Hyponatremia

Kuten muilla serotoniinin takaisinoton estäjillä (SSRI-lääkkeillä) fluvoksamiinilla voi harvoin esiintyä hyponatremiaa, mutta tämä vaikutus näyttää olevan palautuva, kun fluvoksamiinihoito lopetetaan. Jotkut näistä tapauksista johtuvat mahdollisesti SIADH:sta (Syndrome of Inappropriate antidiuretic hormone (ADH) secretion). Suurin osa raportoiduista tapauksista liittyi iäkkäisiin potilaisiin.

Ihon verenvuodot

Ihon verenvuodoista, kuten mustelmista ja purppurasta on raportoitu serotoniinin takaisinoton estäjien käytön yhteydessä. Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) voivat suurentaa synnytyksenjälkeisen verenvuodon riskiä (ks. kohdat 4.6, 4.8). Varovaisuutta on noudatettava erityisesti käytettäessä samanaikaisesti trombosyyttien toimintaan vaikuttavia lääkkeitä (esim. atyyppiset neuroleptit ja fentiatsiinit, useimmat trisykliset antidepressantit, asetyyylisalisyylihappo (ASA), tulehduskipulääkkeet) sekä hoidettaessa sellaisia potilaita, joilla on ollut verenvuotohäiriöitä tai veren hyytymishäiriöitä.

Mania/hypomania

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on ollut maniaa/hypomaniaa. Fluvoksamiinihoito on keskeytettävä potilailla, joille ilmaantuu manian oireita.

QT-ajan pidentyminen

Jos fluvoksamiini kombinoidaan muuhun hoitoon terfenadiinin, astemitsolin tai sisapridin plasmapitoisuus voi nousta. Tästä voi olla seurauksena lisääntynyt QT-ajan pidentymisen ja

kääntyvien kärkien kammiotakykardian vaara. Tämän vuoksi fluvoksamiinia ei pitäisi käyttää yhdessä näiden lääkkeiden kanssa.

Kliinisen tiedon puutteen vuoksi erityistä varovaisuutta olisi noudatettava akuutin sydäninfarktin jälkeen.

Fluvoksamiinin samanaikaisesta käytöstä sähkösoikkihoidon (ETC:n) kanssa on vähän tietoa, minkä vuoksi varovaisuus tämän kombinaation käytön yhteydessä on suositeltavaa.

Läkkäät potilaat

lääkällä potilailla ei ole nuoriin potilaisiin verrattuna todettu kliinisesti merkittäviä eroja normaaleilla päiväannoksilla. Kuitenkin hoidettaessa läkkäitä potilaita tulisi annosta lisätä hitaasti ja annostuksen yhteydessä aina noudattaa varovaisuutta.

Seksuaalinen toimintahäiriö

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet) voivat aiheuttaa seksuaalisen toimintahäiriön oireita (katso kohta 4.8). Ilmoituksia on tehty pitkäkestoista seksuaalisista toimintahäiriöistä, joiden oireet ovat jatkuneet SSRI-/SNRI-lääkkeen käytön lopettamisesta huolimatta.

Fluvosol sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Fluvoksamiinia ei saa käyttää samanaikaisesti MAO:n estäjien kanssa (ks. myös 4.4).

Fluvoksamiini on tehokas CYP1A2:n ja jossain määrin myös CYP2C:n ja CYP3A4:n inhibiittori. Pääasiassa näiden isoentsyymien kautta metaboloituvilla lääkeaineilla eliminoituminen on hitaampaa ja plasmapitoisuudet saattavat olla korkeammat käytettäessä niitä samanaikaisesti fluvoksamiinin kanssa. Tämä koskee erityisesti lääkeaineita, joiden terapeuttinen leveys on kapea. Potilaita tulisi tarkkailla huolellisesti ja tarvittaessa näiden lääkeaineiden annostusta pitää tarkistaa. Fluvoksamiinilla on vain vähäistä inhiboivaa vaikutusta CYP2D6-entsyymiin, eikä se näytä vaikuttavan ei-oksidaatiiviseen metaboliaan eikä erittymiseen munuaisten kautta.

CYP1A2

Fluvoksamiinin samanaikaisen annon yhteydessä saattavat aiemmin vakaat plasmapitoisuudet nousta niillä trisyklisillä antidepressiiveillä (esim. klomipramiini, imipramiini, amitriptyliini) ja neurolepteilla (esim. klotsapiini, olantsapiini), jotka pääosin metaboloituvat sytokromi P4501A2:n välityksellä. Näiden lääkeaineiden annoksen pienentämistä tulisi harkita, mikäli fluvoksamiinihoito aloitetaan.

Potilaita, jotka samanaikaisesti käyttävät fluvoksamiinia ja CYP1A2:n kautta metaboloituvia lääkeaineita, joilla on kapea terapeuttinen leveys (kuten takriini, teofylliini, metadoni, meksiletiini), tulisi seurata huolellisesti ja tarpeen mukaan näiden lääkkeiden annoksen tarkistamista suositellaan.

Käytettäessä fluvoksamiinia ja varfariinia samanaikaisesti plasman varfariinipitoisuus kohosi merkittävästi ja protrombiiniajat pitenivät.

Harvinaisissa tapauksissa on fluvoksamiinin ja tioridatsiinin yhtäaikaisten käytön todettu aiheuttaneen sydäntoksisuutta.

Koska plasman propranololipitoisuus kohoaa käytettäessä sitä fluvoksamiinin kanssa samanaikaisesti, voi olla aiheellista tällöin pienentää propranololin annosta.

On todennäköistä, että plasman kofeiinipitoisuudet nousevat käytettäessä kofeiinia samanaikaisesti fluvoksamiinin kanssa. Tämän vuoksi kofeiinipitoisia juomia runsaasti käyttävien potilaiden tulisi

vähentää niiden käyttöä fluvoksamiinihoidon aikana, mikäli kofeiiniin liittyviä haittavaikutuksia (kuten vapina, sydämentykytys, pahoinvointi, levottomuus, unettomuus) ilmenee.

Koska plasman ropinirolipitoisuus voi kohota fluvoksamiinin samanaikaisen käytön yhteydessä lisäten yliannoksen riskiä, saattaa seuranta ja ropinirolin annoksen pienentäminen fluvoksamiinihoidon aikana ja sen lopettamisen jälkeen olla tarpeen.

CYP2C

Potilaita, jotka samanaikaisesti käyttävät fluvoksamiinia ja CYP2C:n kautta metaboloituvia lääkkeitä, joilla on kapea terapeuttinen leveys (kuten fenytoiini), tulisi seurata huolellisesti ja tarpeen mukaan tarkistaa näiden lääkkeiden annosta.

CYP3A4

Terfenadiini, astemitsoli, sisapridi: ks. kohta 4.4.

Potilaita, jotka samanaikaisesti käyttävät fluvoksamiinia ja CYP3A4:n kautta metaboloituvia lääkkeitä, joilla on kapea terapeuttinen leveys (kuten karbamatsepiini, siklosporiini), tulisi seurata huolellisesti ja tarpeen mukaan tarkistaa näiden lääkkeiden annosta.

Hapettumalla metaboloituvien bentsodiatsepiinien (esim. triatsolaami, midatsolaami, alpratsolaami ja diatsepaami) plasmatasot voivat todennäköisesti nousta fluvoksamiinin samanaikaisen antamisen yhteydessä. Näiden bentsodiatsepiinien annostusta tulisi pienentää käytettäessä niitä samanaikaisesti fluvoksamiinin kanssa.

Glukuronidaatio

Fluvoksamiini ei vaikuta plasman digoksiinipitoisuuksiin.

Erittymine n munuaisten kautta

Fluvoksamiini ei vaikuta plasman atenololipitoisuuksiin.

Farmakodynaamiset interaktiot

Serotoninergiset vaikutukset voivat lisääntyä käytettäessä fluvoksamiinia kombinoituna muiden serotoninergisesti vaikuttavien aineiden kanssa (mukaanlukien triptaanit, serotoniinin takaisinoton estäjät ja mäkikuisma- ja valmisteet) (ks. myös kohta 4.4).

Fluvoksamiinia on käytetty yhdessä litiumin kanssa potilailla, joilla on vaikea lääkeresistentti depressio. Koska litium (ja mahdollisesti myös tryptofaani) voimistaa fluvoksamiinin serotoninergisia vaikutuksia, yhdistelmää tulisi käyttää varoen vaikeaa lääkeresistenttiä depressiota sairastaville.

Oraalisia antikoagulantteja ja fluvoksamiinia käyttävien potilaiden verenvuodon riski saattaa kasvaa ja heitä tulisi tarkkailla huolellisesti.

Kuten muidenkin psyykenlääkkeiden käytön yhteydessä, tulee potilaiden välttää alkoholin käyttöä fluvoksamiinihoidon aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI:ien käyttöön, erityisesti raskauden loppuajaksi, saattaa liittyä kohonnut keuhkoverenkierron vastus vastasyntyneillä (PPHN). Havaittu riski oli noin viisi tapausta 1000:ta raskautta kohti. Väestössä keskimäärin esiintyy 1-2 PPHN-tapausta 1000:ta raskautta kohti.

Eläimillä suoritetuissa lisääntymistutkimuksissa suurtenkaan annosten ei ole todettu alentaneen hedelmällisyyttä, vaikuttaneen syntyvyyteen tai aiheuttaneen epämuodostumia jälkeläisissä. Varovaisuutta tulisi noudattaa määrättäessä lääkettä raskaana oleville naisille.

Joissakin yksittäistapauksissa vastasyntyneillä lapsilla on esiintynyt vieroitusoireita, kun fluvoksamiinia on käytetty raskauden loppuvaiheessa.

Havaintoihin perustuvat tiedot osoittavat, että selektiivisille serotoniinin takaisinoton estäjille / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjille altistuminen synnytystä edeltävän kuukauden aikana suurentaa synnytyksen jälkeisen verenvuodon riskiä (alle kaksinkertaisesti) (ks. kohdat 4.4, 4.8).

Imetys

Fluvoksamiinia erittyä pieniä määriä äidinmaitoon. Imettävien äitien ei pitäisi käyttää valmistetta.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on osoitettu, että fluvoksamiini saattaa vaikuttaa siittiöiden laatuun (ks. kohta 5.3). Tapausselostukset joitakin SSRI-lääkkeitä käyttäneistä ihmisistä ovat osoittaneet, että vaikutus siittiöihin on palautuva.

Tähän mennessä vaikutusta ihmisen fertiiliteettiin ei ole havaittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Alle 150 mg fluvoksamiiniannokset eivät vaikuta tai vaikuttavat merkityksettömästi ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Terveillä vapaaehtoisilla ei havaittu vaikutusta autolla ajoon tai koneiden käyttämiseen liittyviin psykomotorisiin toimintoihin. Kuitenkin fluvoksamiinin on todettu aiheuttavan uneliaisuutta, minkä vuoksi varovaisuus on tarpeen ennen kuin lääkkeen yksilöllinen vaikutus on tiedossa.

4.8 Haittavaikutukset

Fluvoksamiinihoidon tavallisimpia haittavaikutuksia on pahoinvointi, johon toisinaan liittyy oksentelua. Tämä haittavaikutus vähenee parin ensimmäisen hoitoviikon aikana. Muut klinisissä tutkimuksissa esiin tulleet haittavaikutukset, jotka on alla lueteltu esiintymistiheyden mukaan, voivat johtua sairaudesta eivätkä lääkähoidosta.

Tässä kappaleessa haittavaikutusten yleisyydet on esitetty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Tutkimukset

Tuntematon: painon nousu tai lasku.

Sydän

Yleinen: palpitaatiot/takykardia.

Veri ja immuunijärjestelmä

Tuntematon: verenvuodot (ks. kohta 4.4).

Hermosto

Yleinen: päänsärky, heitehuimaus, uneliaisuus, vapina.

Melko harvinainen: ataksia, ekstrapyramidaaliset oireet.

Harvinainen: kouristukset, psykomotorinen rauhattomuus/akatisia (ks. kohta 4.4), serotoniinioireyhtymä ja malignin neuroleptioireyhtymän kaltaiset oireet (ks. kohta 4.4).

Hyvin harvinainen: parestesiat, makuhäiriöt.

Ruoansulatuselimistö

Yleiset: vatsakivut, ummetus, ripuli, suun kuivuminen, ylävatsavaivat.

Tuntemattomat: pahoinvointi, johon joskus liittyy oksentelua.

Iho ja ihonalainen kudokset

Yleinen: hikoilu.

Melko harvinainen: ihon yliherkkyysoireet (kuten ihottuma, kutina, angioedeema).

Harvinainen: valoherkkyys.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen: nivelkivut, lihaskivut.

Umpieritys

Harvinainen: SIADH (ks. kohta 4.4).

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen: anoreksia.

Harvinainen: hyponatremia (ks. kohta 4.4).

Verisuonisto

Melko harvinainen: (posturaalinen) hypotensio.

Harvinainen: verenvuodot.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: astenia, huonovointisuus.

Maksa ja sappi

Harvinainen: maksan toimintahäiriöt.

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinainen: epänormaali (viivästynyt) ejakulaatio.

Harvinainen: galaktorrea.

Tuntematon: synnytyksenjälkeinen verenvuoto*

* Tätä haittatapahtumaa on ilmoitettu selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät -luokkaan kuuluvien lääkkeiden yhteydessä (ks. kohdat 4.4, 4.6).

Psyykkiset häiriöt

Yleinen: agitaatio, ahdistuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus.

Melko harvinainen: sekavuus, hallusinaatiot, aggressiivisuus.

Harvinainen: mania.

Hyvin harvinainen: anorgasmia.

Tuntematon: itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen.

Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä on raportoitu fluvoksamiinihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Luokkavaikutukset

Epidemiologiset tutkimukset, jotka on tehty pääasiassa yli 50-vuotiaille SSRI- tai trisyklisiä masennuslääkkeitä käyttäville potilaille, ovat osoittaneet suurentuneen riskin luunmurtumiin. Suurentuneen luunmurtumariskin vaikutusmekanismia ei tunneta.

Eräissä pakko-oireisista häiriöistä kärsivillä lapsilla ja nuorilla suoritetussa 10 viikon lumekontrolloidussa tutkimuksessa raportoitiin lukuisasti ja useammin kuin lumelääkettä käytettäessä unettomuutta, asteniaa, agitaatiota, hyperkinesiaa, uneliaisuutta ja dyspepsiaa. Vakavat haittavaikutukset tässä tutkimuksessa olivat agitaatio ja hypomania. Kouristuksia lapsilla ja nuorilla on raportoitu käytön yhteydessä kliinisten tutkimusten ulkopuolelta.

SSRI-hoidon yhteydessä havaitut lopettamisoireet

Fluvoksamiinihoidon lopettaminen (varsinkin äkillinen) saa yleensä aikaan oireita. Yleisimmin raportoituja lopettamisoireita ovat huimaus, aistihäiriöt (parestesiat, näköhäiriöt ja sähköiskun kaltaiset tuntemukset), unihäiriöt (unettomuus ja intensiiviset unet), agitaatio tai ahdistuneisuus, ärtyvyys, sekavuus, mielialan muutokset, pahoinvointi ja/tai oksentelu, ripuli, hikoilu, sydämentykytykset,

vapina ja päänsärky. Nämä oireet ovat yleensä lieviä tai kohtalaisen voimakkaita ja itsestään korjaantuvia, mutta joillakin potilailla ne voivat olla vakavia ja/tai pitkittyneitä. Tämän takia suositellaan, että kun fluvoksamiinihoitoa ei enää tarvita, se lopetetaan vähitellen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostuksen oireita ovat ruoansulatuskanavan oireet (pahoinvointi, oksentelu ja ripuli), uneliaisuus ja pyöritys. Sydänoireita (takykardia, bradykardia, hypotensio), maksan toimintahäiriöitä, kouristelua ja tajuttomuutta on raportoitu. Fluvoksamiinin turvallisuusmarginaali on laaja.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen kuolemantapaukset, joissa fluvoksamiinia on otettu yksinään, ovat olleet erittäin harvinaisia.

Suurin dokumentoitu fluvoksamiinin yliannostus on 12 g, ja tämä potilas tervehtyi täysin.

Satunnaisesti on havaittu vakavia komplikaatioita yliannostuksen yhteydessä, kun fluvoksamiinia on otettu yhdessä muiden lääkkeiden kanssa.

Hoito

Spesifistä vastavaikuttajaa ei ole. Yliannostustapauksissa mahan tyhjennys on suoritettava mahdollisimman pian tablettien nauttimisen jälkeen. Samalla on aloitettava oireenmukainen hoito.

Lääkehiilen käyttö toistuvasti on suositeltavaa, tarpeen vaatiessa yhdessä osmoottisen ulostuslääkkeen kanssa. Tehostetusta diureesi- tai dialyysihoidosta ei katsota olevan merkittävää hyötyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkkeaineet, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät
ATC-koodi: N06AB08.

Fluvoksamiinin vaikutusmekanismi perustuu serotoniinin takaisinoton estoon aivojen neuroneissa. Vaikutus noradrenergisiin prosesseihin on vähäinen. Alfa-adrenergisiin, beeta-adrenergisiin, histaminergisiin, muskariini-kolinergisiin, dopaminergisiin ja serotoninergeisiin reseptoreihin sitoutuminen on todettu erittäin vähäiseksi.

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 120 8-17-vuotiasta pakko-oireista potilasta, todettiin 10 viikossa tilastollisesti merkitsevää paranemista koko ryhmässä fluvoksamiinin käytön eduksi plaseboon verrattuna. Tarkempi alaryhmittäinen tarkastelu osoitti paranemista lasten C-YBOCS asteikossa, kun taas nuorten osalta vaikutusta ei ollut nähtävissä. Keskimääräiset annokset olivat lapsilla 158 mg ja nuorilla 168 mg päivässä.

Annosvaste

Tavanomaisia kliinisiä tutkimuksia ei tehty fluvoksamiinin annosvasteesta. Kliinisen kokemuksen mukaan annoksen asteittaisesta suurentamisesta on hyötyä joillekin potilaille.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Fluvoksamiini imeytyy nopeasti ja täydellisesti oraalisesti annosteltuna. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3 - 8 tuntia lääkkeen ottamisesta. Absoluuttisen hyötyosuuden keskiarvo on 53 %, johtuen ensikierron metaboliasta.

Ruoan samanaikainen nauttiminen ei vaikuta fluvoksamiinin farmakokinetiikkaan.

Jakautuminen

Fluvoksamiinin sitoutuminen plasman proteiineihin *in vitro* on 80 %. Jakautumistilavuus on ihmisillä 25 l/kg.

Biotransformaatio

Fluvoksamiini metaboloituu pääosin maksassa. Vaikka CYP2D6 on tärkein fluvoksamiinin metaboliaan vaikuttava isoentsyymi *in vitro*, plasman pitoisuudet eivät ole hitailla metaboloijilla paljonkaan suuremmat kuin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla.

Fluvoksamiinin puoliintumisaika plasmassa kerta-annoksen jälkeen on keskimäärin 13 - 15 tuntia ja hieman pidempi (17 - 22 tuntia) jatkuvan annostelun aikana, jolloin vakaa tila saavutetaan yleensä 10 - 14 vrk:ssa.

Fluvoksamiini metaboloituu maksassa pääosin oksidatiivisen demetylaation kautta ainakin yhdeksäksi metaboliitiksi, jotka erittyvät virtsaan. Kahden päämetaboliitin farmakologinen aktiivisuus on vähäistä. Muiden metaboliittien ei katsota olevan farmakologisesti aktiivisia. Fluvoksamiini on tehokas CYP1A2:n ja keskinertainen CYP2C:n ja CYP3A4:n inhibiittori, ja se inhiboi CYP2D6-entsyymiä vain heikosti.

Fluvoksamiinin kerta-annoksen farmakokinetiikka on lineaarinen. Vakaan tilan pitoisuudet ovat korkeammat kuin kerta-annostuksen perusteella lasketut pitoisuudet ja ne ovat suhteessa korkeampia suuremmilla vrk-annoksilla.

Erytisryhmät

Fluvoksamiinin farmakokinetiikka on samanlainen terveillä aikuisilla, iäkkäillä potilailla ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Fluvoksamiinin metabolia on heikentynyt maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Fluvoksamiinin vakaan tilan pitoisuudet plasmassa olivat kaksi kertaa korkeammat lapsilla (6–11-vuotiailla) kuin nuorilla (12–17-vuotiailla). Nuorten pitoisuudet plasmassa vastaavat aikuisten arvoja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Viitteitä fluvoksamiinin karsinogeenisista tai mutageenisista vaikutuksista ei ole.

Eläimillä suoritetuissa lisääntymistutkimuksissa suurtenkaan annosten ei ole todettu heikentävän hedelmällisyyttä, vaikuttavan syntyvyyteen tai aiheuttavan epämuodostumia jälkeläisissä.

Fertiliteettitutkimuksissa eläimillä on ilmennyt parittelukäyttäytymisen sekä siittiöiden määrän vähentymistä ja hedelmällisyysindeksin laskua suuremmilla pitoisuuksilla, kuin mihin ihmiset altistuvat.

Fluvoksamiinin kykyä aiheuttaa väärinkäyttöä, toleranssia ja fyysistä riippuvuutta on tutkittu apinoilla. Merkkejä riippuvuuden kehittämisestä ei ole havaittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Maissitärkkelys

Mannitoli

Tärkkelys, esigelatinoitu

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Natriumstearyylifumaraatti

Päällyste:

Makrogoli 6000

Talkki

Titaanidioksidi (E171)

Hypromelloosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC/Aläpipainopakkaukset: 10, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 250 ja 1000 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG

Stadastraße 2-18

61118 Bad Vilbel

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Fluvosol 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen: 15388

Fluvosol 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen: 15389

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 03.11.1998

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 03.11.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.10.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fluvosol 50 mg filmdragerad tablett
Fluvosol 100 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Det värksamma ämnet: fluvoxaminmaleat.
Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg eller 100 mg fluvoxaminmaleat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Fluvosol 50 mg tabletter: vit till benvit, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med brytskåra på båda sidorna och en markering 'FLM 50'.

Fluvosol 100 mg tabletter: vit eller benvit, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med brytskåra på båda sidorna och en markering 'FLM 100'.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Egentlig depression
- Tvångssyndrom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Depression

Vuxna

Rekommenderad dos är 100 mg dagligen med en startdos på 50 eller 100 mg som engångsdos på kvällen. Doseringen skall omprövas och vid behov anpassas inom 3-4 veckor efter behandlingens början och därefter såsom bedöms kliniskt lämpligt. Om ett otillräckligt svar noteras efter några veckor med rekommenderad dos kan vissa patienter dra nytta av gradvis förhöjd dos upp till maximalt 300 mg per dag (se avsnitt 5.1), även om högre doser kan ge ökad risk för biverkningar.

Doser på upp till 150 mg kan ges 1 gång dagligen, företrädesvis på kvällen. Vid dagligt intag över 150 mg rekommenderas uppdelning i 2 eller 3 doser. Individuellt anpassade dosjusteringar skall noggrant göras för att bibehålla patienten vid lägsta effektiva dos.

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

Pediatrik population

Fluvoxamin skall inte användas vid behandling av egentlig depression hos barn och ungdomar

under 18 år.

Effektivitet och säkerhet av fluvoksamin har inte fastställts i behandlingen av egentlig depression hos barn (se avsnitt 4.4).

Tvångssyndrom

Vuxna

Den rekommenderade dosen ligger mellan 100 mg och 300 mg per dag med en startdos på 50 mg per dag. Om ett otillräckligt svar noteras efter några veckor med rekommenderad dos kan vissa patienter dra nytta av gradvis förhöjd dos upp till maximalt 300 mg per dag (se avsnitt 5.1), även om högre doser kan ge ökad risk för biverkningar.

Doser på upp till 150 mg kan ges 1 gång dagligen, företrädesvis på kvällen. Vid dagligt intag över 150 mg rekommenderas uppdelning i 2 eller 3 doser.

Om tillfredställande terapeutiskt svar erhålls kan behandlingen fortsätta med individuellt anpassad dosering.

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

Långtidseffekt (längre än 24 veckor) har inte påvisats för tvångssyndrom.

Barn/ungdomar under 18 år

För behandling av barn över 8 år och ungdomar finns begränsade data med doser upp till 100 mg 2 gånger dagligen i tio veckor. Startdosen är 25 mg per dag. Dosen kan ökas med 25 mg i taget var 4-7 dag tills effektiv dos uppnås. Den maximala dosen till barn skall inte överstiga 200 mg/dag (För detaljerad information, se avsnitt 5.1, 5.2).

Vid dagligt intag över 50 mg rekommenderas uppdelning i två doser. Om de uppdelade doserna blir olika i mängd tas den större dosen vid sänggående.

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med serotoninåterupptagshämmare (SSRI)

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

Lever- och njurinsufficiens

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

Administreringsätt

Fluvoxamintabletter skall sväljas hela med vatten och bör inte tuggas.

4.3 Kontraindikationer

- Fluvoxamin är kontraindicerat i kombination med monoamino-oxidashämmare (MAO-hämmare).
Behandling med fluvoxamin kan påbörjas:
 - två veckor efter utsättande av en irreversibel MAO-hämmare eller
 - dagen efter utsättande av en reversibel MAO-hämmare (t.ex. moklobemid).

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

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring av depression

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

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

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

En meta-analys baserad på placebokontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar visade en ökad risk för suicidalt beteende vid behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år. Riskfyllda patienter skall följas noggrant speciellt i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar.

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

Användning hos barn och ungdomar under 18 år

Fluvoxamin skall inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år, förutom till patienter över 8 år och med tvångssyndrom. I kliniska studier förekom självmordsrelaterat beteende (självmordsförsök och självmordstankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent hos barn och ungdomar som behandlades med antidepressiva läkemedel än hos dem som behandlades med placebo. Om man på grundval av kliniska behov ändå beslutar att behandla, skall patienten noggrant övervakas med avseende på eventuella självmordssymtom.

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

Akatisi/psykomotorisk oro

Behandling med fluvoxamin har associerats med utveckling av akatisi som karaktäriseras av en känsla av rastlöshet och kontinuerligt behov av att röra sig och oförmåga att ens sitta eller stå still. Det uppträder företrädesvis inom de första behandlingsveckorna. Hos patienter som utvecklar dessa symptom kan dosökning vara skadlig.

Utsättningsymtom vid avbrytande av SSRI-behandling

Utsättningsymtom vid avbrytande av behandling är vanligt förekommande, särskilt om det har skett abrupt (se avsnitt 4.8).

I kliniska prövningar hade ca 12% av patienterna som behandlades med fluvoxamin biverkningar till följd av utsättande. Motsvarande incidens gäller för patienter behandlade med placebo.

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

De vanligaste rapporterade biverkningarna inkluderar: yrsel, sensoriska störningar (inklusive parestesier, synrubbingar och känsla av elektriska stötar), sömnstörningar (inklusive sömnlöshet och intensivt drömmande), agitation eller ångest, irritabilitet, förvirring, emotionell instabilitet, illamående och/eller kräkning och diarré, svettning och hjärtklappning, tremor och huvudvärk. Vanligtvis är dessa biverkningar milda till måttliga men kan hos vissa patienter vara svåra. De uppträder vanligtvis under de första dagarna efter avbrytande av behandling, men sådana symptom har i mycket sällsynta fall även rapporterats hos patienter som av misstag missat en dos. I allmänhet upphör dessa symptom vanligtvis inom 2 veckor, även om de hos vissa individer kan vara långvariga (2-3 månader eller mer). Det är därför tillrådligt att fluvoxamin trappas ut gradvis under en period av flera veckor eller månader när behandlingen avslutas, beroende på patientens behov (se avsnitt 4.2).

Lever- och njurinsufficiens

Patienter med lever- eller njurinsufficiens skall behandling börjas med låg dos och situationen följas upp noggrant.

Leverenzym

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

Blodsockernivåer

Blodsockernivåerna kan störas, särskilt i början av behandlingen. Dosen antidiabetika kan behöva justeras.

Kramper/epilepsi

Även om fluvoxamin i djurstudier inte har visats ha krampramkallande egenskaper rekommenderas försiktighet när läkemedlet ges till patienter med epilepsi. Användning av fluvoxamin bör undvikas hos patienter med instabil epilepsi. Patienter med kontrollerad epilepsi bör följas upp noggrant. Behandlingen med fluvoxamin skall avbrytas om kramper uppträder eller om anfallsfrekvensen ökar.

Serotonergt syndrome/symtom liknande malignt neuroleptiskt syndrom

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

Hyponatremi

Liksom för andra serotoninåterupptagshämmare (SSRI-preparat) har hyponatremi rapporterats i sällsynta fall. Denna tycks vara reversibel när fluvoxamin sätts ut. I vissa fall skulle hyponatremi eventuellt vara orsakad av s.k. SIADH-syndrom (Syndrome of Inappropriate antidiuretic hormone (ADH) secretion). Flertalet rapporter avsåg äldre patienter.

Hud blödningar

Vid behandling med serotoninåterupptagshämmare förekommer rapporter om hud blödningar, liksom blåmärken och purpura. Vid behandling med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) / serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) kan öka risken för postpartumblödning (se avsnitt 4.6, 4.8). Försiktighet bör iaktas speciellt vid samtidig användning av ämnen som är kända för att påverka blodplättsfunktionen (t.ex. atypiska neuroleptika och fenotiaziner, mest tricykliska antidepressiva, acetylsalicylsyra (ASA), antiinflammatoriska läkemedel) såväl som patienter med känd blödningsbenägenhet eller svårigheter med blod koagulation.

Mani/hypomani

Fluvoxamin skall ges med försiktighet till patienter med mani/hypomani i anamnesen. Fluvoxaminbehandling skall sättas ut om patienten går in i en manisk fas.

Förlängning av QT-intervallet

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

Eftersom klinisk erfarenhet saknas tillråds särskild uppmärksamhet vid akut hjärtinfarkt.

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

Äldre patienter

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

Sexuell dysfunktion

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

Fluvosol innehåller natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Fluvoxamin skall inte användas i kombination med MAO-hämmare (se även avsnitt 4.4).

Fluvoxamin är en potent hämmare av CYP1A2 och en mindre hämmare av CYP2C och CYP3A4. Läkemedel som till stor del metaboliseras via dessa isoenzym elimineras långsammare och kan uppvisa högre plasmakoncentrationer vid samtidig administrering med fluvoxamin. Detta är speciellt relevant för läkemedel med smalt terapeutiskt index. Patienterna bör övervakas noggrant och respektive dos för denna läkemedel bör justeras om nödvändigt. Fluvoxamin har bara ett smalt effekt på CYP2D6-enzym och det verkar inte ha någon effekt på icke-oxidativ metabolismen eller utsöndring via njurarna.

CYP1A2

En ökning av tidigare stabila plasmakoncentrationer av de tricykliska antidepressiva (t.ex. klomipramin, imipramin, amitriptylin) och neuroleptika (t.ex. klozapin, olanzapin) som till stor del metaboliseras via cytokrom P4501A2 har rapporterats när de ges tillsammans med fluvoxamin. En minskning av dosen av dessa läkemedel bör övervägas om behandling med fluvoxamin sätts in.

Samtidig användning av fluvoxamin och läkemedel som metaboliseras via CYP1A2 med smalt terapeutiskt index (som takrin, teofyllin, metadon, mexiletin) bör följas upp noggrant. Dosen av dessa läkemedel bör anpassas vid behov.

Samtidig användning av fluvoxamin och warfarin, var plasmakoncentrationen av warfarin avsevärt ökad och protrombintiden förlängd.

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

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

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

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

CYP2C

Samtidig behandling med fluvoxamin och läkemedel som metaboliseras via CYP2C med smalt terapeutiskt index (såsom fenytoin), bör övervakas noggrant och se över dosen av dessa läkemedel om nödvändigt.

CYP3A4

Terfenadin, astemizol, cisaprid: se avsnitt 4.4.

Patienter vid samtidig behandling av fluvoxamin och läkemedel som metaboliseras via CYP3A4, med smalt terapeutiskt index (såsom karbamatzepin, ciklosporing) bör övervakas noggrant och dosen av dessa läkemedel justeras om nödvändigt.

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

Glukuronidation

Fluvoxamin påverkar inte plasmakoncentrationen av digoxin.

Utsöndring via njurarna

Fluvoxamin påverkar inte plasmakoncentrationen av atenolol.

Farmakodynamiska interaktioner

Serotonerga effekter kan förstärkas i kombination med fluvoxamin och andra serotonerga läkemedel (inkluderande triptaner, serotoninåterupptagshämmare och beredningar av johannesört) (se även avsnitt 4.4).

Fluvoxamin har använts i kombination med litium vid behandling av patienter med svår läkemedelsresistent depression. Eftersom litium (och eventuellt också tryptofan) förstärker fluvoxamins serotonerga effekter, bör kombinationen användas med försiktighet på patienter med svår läkemedelsresistent depression.

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

I reproduktionsstudier på djur har inte ens höga doser visat sig försämra fertiliteten, påverka födelsetalen eller orsaka missbildningar hos avkommor.

Försiktighet bör iaktas vid förskrivning till gravida kvinnor.

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

Observationsdata tyder på ökad risk (mindre än en fördubbling) för postpartumblödning efter exponering för selektiva serotoninåterupptagshämmare / serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare under den sista månaden före förlossningen (se avsnitt 4.4, 4.8).

Amning

Fluvoxamin utsöndras i bröstmjölk i små mängder. Preparatet bör därför inte användas under amningsperioden.

Fertilitet

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

Påverkan på human fertilitet har ännu inte observerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Illamående, ibland tillsammans med kräkningar är det vanligaste symtomet i samband med behandling med fluvoxamin. Denna biverkan avtar vanligtvis under de första två behandlingsveckorna. Andra biverkningar, rapporterade från kliniska prövningar, i nedan angivna frekvenser, är ofta förknippade med sjukdomstillståndet och inte nödvändigtvis relaterade till behandlingen.

Frekvensindelning: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $<1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $<1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $<1/1\ 000$), mycket sällsynta ($<1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Undersökningar

Ingen känd frekvens viktökning eller -minskning.

Hjärtat

Vanlig palpitationer/takykardi.

Blod och lymfsystemet

Ingen känd frekvens blödning (se avsnitt 4.4).

Centrala och perifera nervsystemet

Vanlig huvudvärk, yrsel, somnolens, tremor.
Mindre vanlig ataxi, extrapyramidala symtom.
Sällsynt konvulsioner, psykomotorisk rastlöshet/akatisi (se avsnitt 4.4), serotonergt syndrome och neuroleptiskt malignt syndromliknande händelser (se avsnitt 4.4).
Mycket sällsynt parestesi, dysgeusia.

Magtarmkanalen

Vanlig buksmärtor, förstoppning, diarré, muntorrhet, dyspepsia.
Ingen känd frekvens illamående, ibland med kräkningar.

Hud och subkutan vävnad

Vanlig svettningar.
Mindre vanlig överkänslighetsreaktioner i huden (bl.a. hudutslag, klåda, angioödem).
Sällsynt fotosensibilitet.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanlig artralgi, myalgi.

Endokrina systemet

Sällsynt SIADH (se avsnitt 4.4).

Metabolism och nutrition

Vanlig anorexi.
Sällsynt hyponatremi (se avsnitt 4.4).

Blodkärl

Mindre vanlig (ortostatisk) hypotension.
Sällsynt blödning.

Allmänna symtom och symtom vid administrationsstället

Vanlig asteni, sjukdomskänsla.

Lever och gallvägar

Sällsynt störd leverfunktion.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanlig onormal (fördröjd) ejakulation.
Sällsynt galaktorré.
Ingen känd frekvens postpartumblödning*

* Denna biverkning har rapporterats för den terapeutiska klassen selektiva serotoninåterupptagshämmare / serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (se avsnitt 4.4, 4.6).

Psykiska störningar

Vanlig agitation, ångest, sömnlöshet, irritabilitet.
Mindre vanlig förvirring, hallucinationer, aggression.
Sällsynt mani.
Mycket sällsynt Anorgasmia.
Ingen känd frekvens suicidtankar och suicidalt beteende.
Suicidtankar och suicidalt beteende har rapporterats i samband med fluvoxaminbehandling eller i samband med utsättning av behandlingen (se avsnitt 4.4).

Klasseffekt

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

Följande biverkningar med högre incidens än placebo rapporterades från en 10 veckors placebokontrollerad prövning på barn och ungdomar med tvångssyndrom: sömnsvårigheter, asteni, agitation, hyperkinesi, sömnlöshet och dyspepsi. Allvarliga

biverkningar i studien var bl.a. agitation och hypomani. Konvulsioner hos barn och ungdomar har rapporterats vid användning utanför kliniska prövningar.

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med SSRI

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Symtomen vid överdosering omfattar gastrointestinala besvär (illamående, kräkningar och diarré), sömnhet och yrsel. Hjärtpåverkan (takykardi, bradykardi, hypotoni), störd leverfunktion, kramper och koma har också rapporterats. Fluvoxamin har bred säkerhetsmarginal.

Dödsfall till följd av enbart fluvoxamin har varit mycket sällsynta sedan medlet introducerades på marknaden.

Den högsta dokumenterade dosen av fluvoxamin som intagits av en patient är 12 g. Denna patient tillfrisknade fullständigt. Enstaka allvarliga komplikationer har observerats vid avsiktlig överdos av fluvoxamin i kombination med andra läkemedel.

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antidepressivum, selektiv serotoninåterupptagshämmare. ATCKod: N06AB08.

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

I en placebokontrollerad prövning på 120 patienter i åldern 8-17 år med tvångssyndrom observerades en statistiskt signifikant förbättring i hela studiepopulationen efter tio veckors

behandling med fluvoxamin. En undergruppsanalys visade förbättring på C-YBOCS-skalan hos barn, medan ingen effekt noterades hos ungdomar. Medeldoserna var 158 respektive 168 mg/dag.

Dossvär

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Fluvoxamins farmakokinetiska egenskaper påverkas inte av samtidigt födointag.

Distribution

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

Metabolism

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

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

Fluvoxamin genomgår omfattande metabolism i levern, huvudsakligen via oxidativ demetylering till åtminstone nio metaboliter som utsöndras till urin. De två huvudmetaboliterna uppvisar försumbar farmakologisk aktivitet. De övriga metaboliterna förväntas inte vara farmakologiskt aktiva. Fluvoxamin är en potent hämmare av CYP1A2 och en måttlig hämmare av CYP2C och CYP3A4, och det fanns bara en svag hämning av CYP2D6-enzym.

Fluvoxamin uppvisar linjär farmakokinetik för enstaka doser. Koncentrationerna vid steady state är högre än de som räknats fram utifrån singeldosdata och de är relativt högre vid större dygnsdoser.

Särskilda patientgrupper

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga bevis på karcinogenicitet eller mutagenicitet med fluvoxamin.

I reproduktionsstudier på djur har inte ens höga doser visat sig försämra fertiliteten, påverka födelsetalen eller orsaka missbildningar hos avkomor.

Djurstudier på fertilitet visade minskat parningsbeteende, minskat antal spermier och fertilitetsindex på nivåer högre än för human exponering.

Risken för missbruk, tolerans och fysiskt beroende har studerats på apor. Inga tecken på beroendeutveckling har observerats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Majsstärkelse

Mannitol

Pregelatiniserad stärkelse

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Natriumstearylfumarat

Dragering:

Makrogol 6000

Talk

Titandioxid (E171)

Hypromellos

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning av PVC/PVDC/Al: 10, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 250 och 1000 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG

Stadastraße 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fluvosol 50 mg filmdragerad tablett: 15388

Fluvosol 100 mg filmdragerad tablett: 15389

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 03.11.1998

Datum för den senaste förnyelsen: 03.11.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.10.2021