

# 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, jotta oireettomuus voidaan varmistaa.

##### *Lapset ja nuoret*

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

### *Lapset/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.

### *Fluvoksamiinihoidon lopettamisen yhteydessä havaitut oireet*

Hoidon äkillistä lopettamista tulee välttää. Kun fluvoksamiinihoito lopetetaan, annosta tulee pienentää vähitellen vähintään yhden tai 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 annoksin ja tilannetta on seurattava huolellisesti.

## **Antotapa**

Fluvoksamiinitabletit niellään veden kanssa kokonaisina ja pureskelematta.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Fluvoksamiinia ei saa käyttää samanaikaisesti titaanidiinin ja monoamiinioksidaasin estäjien (MAO:n estäjien) kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Fluvoksamiinihoito voidaan aloittaa:

- kaksi viikkoa irreversiibelien MAO:n estäjien käytön lopettamisesta, tai
- seuraavana päivänä reversiibelien MAO:n estäjien (esim. moklobemidi, linetsolidi) käytön lopettamisesta.

Minkään MAO:n estäjän käyttöä ei tule aloittaa ennen kuin on kulunut viikko fluvoksamiinihoidon lopettamisesta. Ks. kohdasta 4.4 varotoimet poikkeustapauksissa, joissa linetsolidia on tarpeen antaa samanaikaisesti fluvoksamiinin kanssa. Fluvoksamiinia ei pidä käyttää samanaikaisesti pimotsidin kanssa (ks. kohta 4.5).

- 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.

##### Nuoret aikuiset (18–24-vuotiaat)

Meta-analyysi lumekontrolloidulla psykiatrisilla aikuispotilailla tehdyistä masennuslääketutkimuksista 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.

##### Pediatriset potilaat

Fluvoksamiinia ei tule käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon paitsi 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.

##### Iäkkäät potilaat

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

##### Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

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

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

##### Oireet fluvoksamiinihoidon lopettamisen yhteydessä

Oireet ovat yleisiä hoitoa lopetettaessa varsinkin, jos hoito lopetetaan äkillisesti (ks. kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksia esiintyi hoitoa lopetettaessa noin 12 %:lla 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 oireita valmisteen lopettamisen yhteydessä ovat huimaus, aistiharhat (mukaan lukien parestesiat, näköhäiriöt ja sähköiskun tunne), unihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja intensiiviset unet), agitaatio, ärtyneisyys, sekavuus, tunne-elämän epävakaisuus, päänsärky, pahoinvointi ja/tai oksentelu ja ripuli, hikoilu ja sydämentykytys, vapina ja ahdistuneisuus (ks. kohta 4.8).

Nämä tapahtumat 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).

#### Psyykkiset häiriöt

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

#### Akatisia/psikomotorinen levottomuus

Fluvoksamiinin käyttöön on liittynyt akatisiaa, 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.

#### Hermostosairaudet

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

Fluvoksamiinin 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 tai samanaikaisesti buprenorfiinin tai buprenorfiinin ja naloksonin yhdistelmän 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.

Poikkeustapauksissa linetsolidia (antibiootti, joka on reversiibeli, kohtalaisen heikko ei-selektiivinen MAO:n estäjä) voidaan antaa samanaikaisesti fluvoksamiinin kanssa edellyttäen, että hoitavassa yksikössä on mahdollisuus potilaan huolelliseen tarkkailuun ja hoitoon serotoniinioireyhtymän oireiden varalta sekä verenpaineen seurantaan (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Lääkäreiden on harkittava toisen tai molempien yhdisteiden lopettamista, jos oireita ilmenee.

#### Aineenvaihdunnan ja ravitsemuksen häiriöt

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 raportoituista tapauksista liittyi iäkkäisiin potilaisiin.

Verensokeri saattaa vaihdella (esim. hyperglykemia, hypoglykemia, heikentynyt glukoosinsieto), erityisesti hoidon alkuvaiheessa. Jos fluvoksamiinia annetaan potilaille, joilla on diabetes, diabeteslääkkeen annosta voidaan joutua muuttamaan.

#### Silmäsairaudet

Mydriaasia on raportoitu selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI), kuten fluvoksamiinin, käytön yhteydessä. Sen vuoksi on noudatettava varovaisuutta, kun fluvoksamiinia määrätään potilaille, joiden silmänsisäinen paine on kohonnut, tai joilla on akuutin ahdaskulmaglaukooman riski.

#### Hematologiset häiriöt

Seuraavia verenvuotohäiriöitä on raportoitu: ruoansulatuskanavan verenvuoto, gynekologinen verenvuoto; selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) voivat suurentaa synnytyksenjälkeisen verenvuodon riskiä (ks. kohdat 4.6, 4.8) ja muiden ihon ja limakalvojen verenvuotojen riskiä. Varovaisuutta on noudatettava erityisesti käytettäessä SSRI-lääkkeitä iäkkäillä potilailla ja potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti trombosyyttien toimintaan vaikuttavia lääkkeitä (esim. atyyppiset neuroleptit ja fentiatsiinit, useimmat trisykliset antidepressantit, asetyyliisalisyylihappo (ASA), tulehduskipulääkkeet) tai verenvuotojen riskiä lisääviä lääkkeitä, sekä hoidettaessa sellaisia potilaita, joilla on ollut verenvuotohäiriöitä tai joilla on altistavia tekijöitä (esim. trombosytopenia tai veren hyytymishäiriöitä).

#### Sydänsairaudet

Fluvoksamiinia ei pidä käyttää yhdessä terfenadiinin, astemitsolin tai sisapridin kanssa, koska pitoisuudet plasmassa voivat suurentua. Tästä voi olla seurauksena suurentunut QT-ajan pidentymisen ja kääntyvien kärkien kammiotakykardian riski.

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

#### Dermatologiset vaikutukset

Fluvoksamiinin käytön yhteydessä on raportoitu vakavia ihoreaktioita, joista jotkut ovat olleet kuolemaan johtaneita, mukaan lukien erythema multiformea, Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (ks. kohta 4.8). Potilailla vaikuttaa olevan suurin riski saada näitä reaktioita hoidon varhaisvaiheessa. Jos ihoreaktioita ilmenee, fluvoksamiinihoito on lopetettava välittömästi ja potilasta on seurattava huolellisesti.

#### Sähköshokkihoito (ECT)

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

#### Seksuaalinen toimintahäiriö

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

#### CYP2C19:n inhibiio

Klopidogreeli metaboloituu aktiiviseksi metaboliitiksi osittain CYP2C19:n välityksellä. Fluvoksamiini estää tämän entsyymin aktiivisuutta, joten sen käytön voidaan olettaa johtavan klopidogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuuden pienenemiseen. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tiedetä. Varotoimena fluvoksamiinin samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.5).

#### Apuaineet

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

### Farmakodynaamiset interaktiot

Fluvoksamiinin serotonergiset vaikutukset voivat lisääntyä käytettäessä sitä samanaikaisesti muiden serotonergisesti vaikuttavien aineiden (mukaan lukien tramadoli, buprenorfiini, buprenorfiinin ja naloksonin yhdistelmä, triptaanit, linetsolidi, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät ja mäkikuisma-valmisteet) kanssa, mikä voi johtaa mahdollisesti hengenvaaralliseen tilaan (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 serotonergisia vaikutuksia, yhdistelmää tulisi käyttää varoen vaikeaa lääkeresistenttiä depressiota sairastaville.

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

Kuten muidenkin psyykenlääkkeiden käytön yhteydessä, potilaita on neuvottava välttämään alkoholin käyttöä fluvoksamiinihoidon aikana.

### Monoamiinioksidiaasin estäjät

Fluvoksamiinia ei pidä käyttää samanaikaisesti MAO:n estäjien kanssa, mukaan lukien linetsolidi, serotoniinireseptorin riskin takia (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.4).

### Fluvoksamiinin vaikutus muiden lääkkeiden oksidatiivisen metaboliaan

Fluvoksamiini voi estää tiettyjen sytokromi P450 isoentsyymien (CYP-entsyymit) välityksellä metaboloituvien lääkkeiden metaboliaa. Voimakas CYP1A2:n ja CYP2C19:n esto on osoitettu *in vitro* ja *in vivo* -tutkimuksissa. CYP2C9:n, CYP2D6:n ja CYP3A4:n esto ei ole yhtä voimakasta. Pääasiassa näiden isoentsyymien kautta metaboloituvilla lääkeaineilla aktiivisen aineen tai metaboliitin pitoisuudet plasmassa saattavat olla suuremmat käytettäessä niitä samanaikaisesti fluvoksamiinin kanssa.

Klopidogreelin kaltaisilla, edellä mainittujen CYP-entsyymien välityksellä aktivoituvilla aihiolääkkeillä aktiivisen aineen tai metaboliitin pitoisuudet plasmassa voivat olla pienempiä, kun niitä käytetään samanaikaisesti fluvoksamiinin kanssa. Varotoimena klopidogreelin ja fluvoksamiinin samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Samanaikainen hoito fluvoksamiinilla ja tällaisilla lääkkeillä on aloitettava pienimmillä suositelluilla annoksilla tai muutettava pienimpiin suositeltuihin annoksiin. Samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa, vaikutuksia ja haittavaikutuksia on seurattava ja lääkkeiden annostusta on tarvittaessa pienennettävä. Tämä koskee erityisesti lääkeaineita, joiden terapeuttinen leveys on kapea.

### Lääkeaineet, joilla on kapea terapeuttinen leveys

Fluvoksamiinin ja lääkeaineiden, joilla on kapea terapeuttinen leveys (kuten takriini, teofylliini, metadoni, meksiletiini, fenytoiini, karbamatsepiini ja siklosporiini), samanaikaista käyttöä on seurattava huolellisesti silloin kun nämä lääkkeet metaboloituvat ainoastaan fluvoksamiinin estämien CYP-entsyymien tai tällaisten entsyymien yhdistelmän välityksellä.

Tarvittaessa näiden lääkeaineiden annostusta on suositeltavaa muuttaa.

Pimotsidin ja fluvoksamiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), koska pimotsidilla on kapea terapeuttinen leveys, ja sen tiedetään pystyvän pidentämään QT-aikaa.

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

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

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

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

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

#### Tapaukset, joissa haittavaikutukset ovat lisääntyneet

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

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, sydämentykytykset, pahoinvointi, levottomuus, unettomuus) ilmenee.

Terfenadiini, astemitsoli, sisapridi, sildenafili (ks. myös kohta 4.4).

Fluvoksamiini ei vaikuta plasman digoksiinipitoisuuksiin.

Fluvoksamiini ei vaikuta plasman atenololipitoisuuksiin.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI:ien käyttöön, erityisesti raskauden loppuajana, 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.

Lisääntymistoksisuutta koskevilla eläinkokeilla havaittiin hoitoon liittyvää alkiotoksisuuden (alkion ja sikiön kuolema, sikiön silmän poikkeavuudet) lisääntymistä. Merkitystä ihmisille ei tiedetä. Turvamarginaalia lisääntymistoksisuudelle ei tiedetä (ks. kohta 5.3).

Fluvoksamiinia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tila edellytä hoitoa fluvoksamiinilla.

Havaintoihin perustuvat tiedot osoittavat, että SSRI-lääkkeille altistuminen synnytyksestä edeltävän kuukauden aikana suurentaa synnytyksen jälkeisen verenvuodon riskiä (alle kaksinkertaisesti) (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

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

Joillakin vastasyntyneillä on ilmennyt ruokinta- ja/tai hengitysvaikeuksia, kouristuskohtauksia, kehon lämpötilan epävakaisuutta, hypoglykemiaa, vapinaa, epänormaalia lihasjänteyttä, tärinää, syanoosia, ärtyisyyttä, letargiaa, uneliaisuutta, oksentelua, univaikeuksia ja jatkuvaa itkua kolmannella kolmanneksella SSRI-lääkkeille altistumisen jälkeen, mikä voi vaatia pidennettyä sairaalahoitoa.

## Imetys

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

## Hedelmällisyys

Lisääntymistoksisuutta koskeissa eläinkokeissa on havaittu, että fluvoksamiini heikentää urosten ja naaraiden hedelmällisyyttä. Turvamarginaalia tälle vaikutukselle ei ole tunnistettu. Näiden löydösten merkitystä ihmisille ei tiedetä (ks. kohta 5.3).

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.

Fluvoksamiinia ei pidä käyttää potilaille, jotka yrittävät tulla raskaaksi, ellei potilaan kliininen tila edellytä hoitoa fluvoksamiinilla.

## **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**

Kliinisissä tutkimuksissa esiin tulleet haittavaikutukset, jotka on alla lueteltu esiintymistiheyden mukaan, johtuvat yleensä sairaudesta eivätkä välttämättä liity lääkehoitoon.

Yleisyysarvio: 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).

MedDRA elinjärjestelmäluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Yleisyys tuntematon
Umpieritys					hyperprolaktinemia, antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityis
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	anoreksia				hyponatremia, painon nousu, painon lasku
Psykkiset häiriöt		hallusinaatiot, sekavuus, aggressiivisuus	mania		itsemurha-ajatukset (ks. kohta 4.4)
Hermosto	agitaatio, hermostuneisuus, ahdistuneisuus, unettomuus, uneliaisuus, vapina, päänsärky, heitehuimaus	ekstrapyramidaaliset oireet, ataksia	kouristukset		Serotoniinioireyhtymää, malignin neuroleptioireyhtymän kaltaisia oireita, parestesioita, makuhäiriöitä ja SIADH:ia on raportoitu (ks. myös kohta 4.4). Psykomotorinen rauhattomuus/akatisia (ks. kohta 4.4).
Silmät					glaukooma, mydriaasi



<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>					virtsaamishäiriöt (mukaan lukien virtsaumpi, virtsainkontinenssi, pollakisuria, nokturia ja enureesi)
<b>Sydän</b>	palpitaatiot/takykardia				
<b>Verisuonisto</b>		(ortostaattinen) hypotensio			verenvuodot (esim. ruoansulatuskanavan verenvuoto, gynekologinen verenvuoto, ekkymoosi, purpura)
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	vatsakivut, ummetus, ripuli, suun kuivuminen, ylävatsavaivat, pahoinvointi, oksentelu				
<b>Maksa ja sappi</b>			maksan toimintahäiriöt		
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	liikahikoilu, hikoilu	ihon yliherkkyysreaktiot (mukaan lukien angioedeema, ihottuma, kutina)	valoherkkyysreaktio		Stevens–Johnsonin oireyhtymä*** / toksinen epidermaalinen nekrolyysi***, erythema multiforme***
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		nivelkivut, lihaskivut			**luunmurtumat
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>		epänormaali (viivästynyt) ejakulaatio	galaktorrea		anorgasmia, kuukautishäiriöt (kuten amenorrea, hypomenorrea, metorragia, menorragia) synnytyksen jälkeinen verenvuoto****
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	astenia, huonovointisuus				lääkevieroitusoireyhtymä, mukaan lukien vastasyntyneen lääkevieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.6)

\* Fluvoksamiinihoidon yhteydessä yleisimmin havaittu oire on pahoinvointi, johon toisinaan liittyy oksentelua. Tämä haittavaikutus yleensä vähenee kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana.

\*\* Luokkavaikutukset: Epidemiologiset tutkimukset, jotka on tehty pääasiassa yli 50-vuotiaille SSRI- tai trisyklisiä masennuslääkkeitä käyttäville potilaille, ovat osoittaneet suurentuneen riskin luunmurtumiin. Tähän riskiin johtavaa mekanismia ei tunneta.

\*\*\* Markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa raportoitujen haittavaikutusten arvioitu esiintymistiheys; haittavaikutuksia ei ole havaittu lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa.

\*\*\*\* Tätä haittatapahtumaa on ilmoitettu SSRI-/SNRI-luokkaan kuuluvien lääkkeiden yhteydessä (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

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

#### Fluvoksamiinihoidon yhteydessä havaitut lopettamisoireet

Fluvoksamiinihoidon lopettaminen (varsinkin äkillinen) saa yleensä aikaan oireita. Yleisimmin raportoituja reaktioita ovat huimaus, aistihäiriöt (mukaan lukien parestesiat, näköhäiriöt ja sähköiskun

kaltaiset tuntemukset), unihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja intensiiviset unet), agitaatio tai ahdistuneisuus, ärtyvyys, sekavuus, mielialan muutokset, pahoinvointi ja/tai oksentelu, ripuli, hikoilu, sydämentykytykset, päänsärky ja vapina. 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 annosta pienentämällä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Pediatriset potilaat

Eräissä pakko-oireisista häiriöistä kärsivillä lapsilla ja nuorilla suoritettussa 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.

#### 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](http://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 Farmakokineetiikka**

### 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 farmakokineetiikkaan.

### 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 CYP2C19:n inhibiittori. Kohtalaista CYP2C9:n, CYP2D6:n ja CYP3A4:n inhibitiota on todettu.

Fluvoksamiinin kerta-annoksen farmakokineetiikka on lineaarinen. Vakaan tilan pitoisuudet ovat suuremmat kuin kerta-annostuksen perusteella lasketut pitoisuudet, ja tämä epäsuhtainen suureneminen on selvempi suuremmilla vuorokausiannoksilla.

### Erityisryhmät

Fluvoksamiinin farmakokineetiikka 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**

### Karsinogeneesi ja mutageneesi

Vitteitä fluvoksamiinin karsinogeenisista tai mutageenisista vaikutuksista ei ole.

### Hedelmällisyys ja lisääntymistoksisuus

Urosten ja naaraiden hedelmällisyyttä koskevissa eläinkokeissa on ilmennyt parittelukäyttäytymisen heikkenemistä ja siittiöiden määrän ja hedelmällisyysindeksin pienenemistä sekä munasarjojen painon suurenemista pitoisuuksilla, jotka olivat ihmisen altistumista suurempia. Vaikutukset havaittiin altistustasoilla, jotka olivat kaksinkertaisia maksimaalisella terapeutisella annoksella saavutettuun altistukseen verrattuna. Koska lisääntymistutkimuksissa käytetyn altistuksen, jolla ei havaittu haittavaikutuksia (no-observed-adverse-effect level, NOAEL), ja maksimaalisella terapeutisella annoksella saavutetun altistuksen välillä ei ole turvamarginaalia, potilaisiin kohdistuvaa riskiä ei voida poissulkea.

Lisääntymistoksisuutta koskevissa tutkimuksissa rotilla on osoitettu, että fluvoksamiini on alkiotoksinen (alkioiden ja sikiöiden lisääntynyt kuolleisuus [resorptiot], sikiön silmäpoikkeavuuksien lisääntyminen [verkkokalvon poimuuntuminen], sikiön painon pieneneminen ja luutumisen viivästyminen). Sikiön painoon ja luutumiseen kohdistuvat vaikutukset johtuvat todennäköisesti emoon kohdistuvasta toksisuudesta (pienentynyt emon paino ja painon nousu).

Lisäksi pre- ja postnataalisissa tutkimuksissa havaittiin perinataaliaikaisen poikaskuolleisuuden ilmaantuvuuden suurentumista. Lisääntymistoksisuuden turvamarginaalia ei tiedetä.

### Fyysinen ja psyykinen riippuvuus

Fluvoksamiinin kykyä aiheuttaa väärinkäyttöä, toleranssia ja fyysistä riippuvuutta on tutkittu apinoilla. Merkkejä riippuvuuden kehittymisestä 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 Kesto aika**

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 pakkauskoja 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**

1.7.2022

## 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.

### *Barn och ungdomar*

Fluvoksamin 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*

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 fluvoxamin*

Hastigt avbrytande av behandling bör undvikas. Då behandling med fluvoxamin skall upphöra bör dosen minskas gradvis över en period av minst en eller 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 tizanidin och monoamino-oxidashämmare (MAO-hämmare) (se avsnitt 4.4 och 4.5).  
Behandling med fluvoxamin kan påbörjas:
  - två veckor efter utsättande av en irreversibel MAO-hämmare eller
  - dagen efter utsättande av en reversibel MAO-hämmare (t.ex. moklobemid, linezolid).Minst en vecka bör förflyta mellan utsättande av fluvoxamin och insättande av behandling med en MAO-hämmare. Se avsnitt 4.4 för försiktighetsåtgärder i de undantagsfall då linezolid

- behöver ges i kombination med fluvoxamin. Fluvoxamin ska inte användas i kombination med pimozid (se avsnitt 4.5).
- 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.

##### Unga vuxna (i åldern 18 till 24 år)

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

##### Pediatrik population

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

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

##### Äldre patienter

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

##### Lever- och njurinsufficiens

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

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

##### Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med fluvoxamin

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



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

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

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

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

#### Psykiska sjukdomar

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

#### Akatisi/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 symtom kan dosökning vara skadlig.

#### Nervsystemet

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.

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

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

#### Metabolism- och nutritionsstörningar

Liksom för andra 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.

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

#### Ögonsjukdomar

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

#### Blodsjukdomar

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

#### Hjärtsjukdomar

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

Eftersom klinisk erfarenhet saknas tillråds särskild uppmärksamhet vid akut hjärtinfarkt.

#### Dermatologiska effekter

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

#### Elektrokonvulsiv behandling (ECT)

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

#### Sexuell dysfunktion

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-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-preparat.

#### CYP2C19-hämning

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

#### Hjälpämnen

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

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

### Farmakodynamiska interaktioner

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

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

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

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

### MAO-hämmare

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

### Effekten av fluvoxamin på den oxidativa metabolismen av andra läkemedel

Fluvoxamin kan hämma metabolismen av läkemedel som metaboliseras av vissa cytokrom P450 isoenzymer (CYP:er). En stark hämning av CYP1A2 och CYP2C19 visas i *in vitro* och *in vivo*-studier. CYP2C9, CYP2D6 och CYP3A4 hämmas i mindre utsträckning. Läkemedel som till stor del metaboliseras via dessa isoenzym kan uppvisa högre plasmakoncentrationer av den aktiva substansen/metaboliten vid samtidig administrering med fluvoxamin.

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

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

### Komponenter med smalt terapeutiskt index

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

Dosen av dessa läkemedel bör anpassas vid behov.

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

En ökning av tidigare stabila plasmakoncentrationer av de tricykliska antidepressiva (t.ex. klomipramin, imipramin, amitriptylin) och neuroleptika (t.ex. klozapin, olanzapin, quetiapin) 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.

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

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

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

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

#### Fall av ökade biverkningar

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

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

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

Fluvoxamin påverkar inte plasmakoncentrationen av digoxin.

Fluvoxamin påverkar inte plasmakoncentrationen av atenolol.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

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

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

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

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

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

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

### Amning

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

### Fertilitet

Reproduktionstoxikologiska studier på djur har visat att fluvoxamin försämrar manlig och kvinnlig fertilitet. Säkerhetsmarginalen för denna effekt har inte identifierats. Relevansen av dessa fynd för

människa är okänd (se avsnitt 5.3).

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

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

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

#### 4.8 Biverkningar

Biverkningar, rapporterade från kliniska prövningar i nedan angivna frekvenser, är ofta förknippade med sjukdomstillståndet och inte nödvändigtvis relaterade till behandlingen.

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

MedDRA klassificering av organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt	Ingen känd frekvens
Endokrina systemet					Hyperprolaktinemi, inadekvat antidiuretisk hormonsekretion.
Metabolism and nutrition	Anorexi.				Hyponatremi, viktökning, viktminskning.
Psykiska störningar		Hallucinationer, förvirring, aggression.	Mani.		Själv mordstankar (se avsnitt 4.4).
Centrala och perifera nervsystemet	Agitation, nervositet, ångest, sömnsvårigheter, somnolens, tremor, huvudvärk, yrsel.	Extrapyramidala symtom, ataxi.	Konvulsioner.		Serotonergt syndrom, neuroleptiskt malignt syndromliknande händelser, parestesi, dysgeusi och SIADH har rapporterats (se även avsnitt 4.4). Psykomotorisk rastlöshet/akatisi (se avsnitt 4.4).
Ögon					Glaukom, mydriasis.
Njurar och urinvägar					Miktionsbesvär (som urinretention, urininkontinens, pollakiuri, nokturi och enures).
Hjärtat	Palpitationer/takykardi.				

<b>Blodkärl</b>		(Ortostatisk) hypotension.			Blödning (t.ex. gastrointestinal blödning, gynekologisk blödning, ekkymos, purpura).
<b>Magtarmkanalen</b>	Buksmärtor, förstoppning, diarré, muntorrhet, dyspepsi, illamående, kräkningar.				
<b>Lever och gallvägar</b>			Störd leverfunktion.		
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Hyperhidros, svettningar.	Överkänslighetsreaktioner i huden (bl.a. angioödem, hudutslag, klåda).	Fotosensibilitet.		Stevens-Johnsons syndrom*** / Toxisk epidermal nekrolys***, Erythema multiforme***
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>		Artralgi, myalgi.			**Benfrakturer.
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>		Fördröjd ejakulation.	Galaktorré.		Anorgasmi, menstruationsrubbningsar (som amenorré, hypomenorré, metrorragi, menorragi), postpartumblödning****.
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</b>	Asteni, sjukdomskänsla.				Utsättningssyndrom inkluderande neonatalt utsättningssyndrom (se avsnitt 4.6).

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

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

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

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

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

#### Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med fluvoxamin

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

### Pediatrik population

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

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

### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://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 symptomatisk 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 tillförsel. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 3-8 timmar efter dosintag. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten är 53% på grund av förstapassagemetabolism.

Fluvoxamins farmakokinetiska egenskaper påverkas inte av samtidigt födointag.

### Distribution

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

### Metabolism

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

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

Fluvoxamin genomgår omfattande metabolism i levern, huvudsakligen via oxidativ demetylering till åtminstone nio metaboliter som utsöndras 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 CYP2C19. Man fann en måttlig hämning av CYP2C9, CYP2D6 och CYP3A4.

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

### Särskilda patientgrupper

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

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

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

### Karcinogenes och mutagenesis

Det finns inga bevis på karcinogenicitet eller mutagenicitet med fluvoxamin.

### Fertilitet och reproduktionstoxicitet

Djurstudier på manlig och kvinnlig fertilitet visade minskat parningsbeteende, minskat antal spermier och fertilitetsindex och ökning av äggstockens vikt på nivåer högre än för human exponering.

Effekterna observerades vid exponering >2 gånger högre än exponeringen vid maximal terapeutisk dos. Eftersom det inte finns någon säkerhetsmarginal mellan exponering vid NOAEL i reproduktionsstudierna och exponeringen vid maximal terapeutisk dos kan en risk för patienterna inte uteslutas.

Reproduktionstoxikologiska studier på råttor har visat att fluvoxamin är embryotoxiskt (ökad embryofetal död [resorption], ökad fetal ögon avvikelse [vikt näthinnan], minskad fostervikt och



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

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

#### Fysiskt och psykiskt beroende

Risken för missbruk, 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**

Blistarförpackning 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**

1.7.2022