

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fluvosol 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Fluvosol 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

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

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

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 kertaannos 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.

Lapset/alle 18-vuotiaat nuoret

Fluvosol-valmistetta ei tule käyttää vakavien masennustilojen hoitoon lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille. Fluvosolin tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu lasten vakavien masennustilojen hoidossa (katso kohta 4.4.).

Pakko-oireiset häiriöt

Aikuiset

. Suositeltu 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 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 kliinikot 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. 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 annoksin 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 irreversiibelien MAO:n estäjien käytön lopettamisesta, tai
 - seuraavana päivänä reversiibelien 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 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 Fluvosolia 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

Fluvosol-tabletteja 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 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.

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 sydämentykytyys, 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 kliinisiä 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 kouristuskyvyn, varovaisuutta on syytä noudattaa epileptikkoja hoidettaessa. Fluvoksamiiniin 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.

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. Varovaisuutta on noudatettava erityisesti käytettäessä samanaikaisesti trombosyyttien toimintaan vaikuttavia lääkkeitä (esim. atyyppiset neuroleptit ja fentiatsiinit, useimmat trisykliset antidepressantit, asetyyliyasetyylihappo (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.

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

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.

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-oksidatiiviseen metaboliaan eikä erittymiseen munuaisten kautta.

CYP1A2

Fluvoksamiinin samanaikaisen annon yhteydessä saattavat aiemmin vakaat plasmapitoisuudet nousta niillä trisyklisillä antidepressiiveillä (esim. klomipramiini, imipramiini, amitriptyliini) ja neurolepteillä (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 protrombiiniajät pitenivät.

Harvinaisissa tapauksissa on fluvoksamiinin ja tioridatsiinin yhtäaikaisen 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 lääkeaineita, joilla on kapea terapeuttinen leveys (kuten fenytoiini), tulisi seurata huolellisesti ja tarpeen mukaan tarkistaa näiden lääkkeiden annosta.

CYP3A4

Terfenadiini, astemitsoli, sisapridi: ks. 4.4.

Potilaita, jotka samanaikaisesti käyttävät fluvoksamiinia ja CYP3A4:n kautta metaboloituvia lääkeaineita, 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.

Erittyminen 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 4.4).

Fluvoksamiinia on käytetty yhdessä litiumin kanssa potilailla, joilla on vaikea lääkeresistentti depressio. Koska litium (ja mahdollisesti myös tryptofaani) voimistaa fluvoksamiinin serotoninergisiä 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 Fertiliiteetti, 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.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

Tähän mennessä vaikutusta ihmisen fertiliiteettiin ei ole havaittu.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Alle 150 mg fluvoksamiiniannokset eivät vaikuta tai vaikuttavat merkityksettömästi ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. 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 kliinisissä tutkimuksissa esiintulleet haittavaikutukset, jotka on alla lueteltu esiintymistiheyden mukaan, voivat johtua sairaudesta eivätkä läkehoidosta.

Tässä kappaleessa haittavaikutusten yleisyydet on esitetty seuraavasti: Hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$); hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Tutkimukset

Tuntemattomat: painon nousu tai lasku

Sydän

Yleiset: palpitaatiot/takykardia

Veri ja immuunijärjestelmä

Tuntemattomat: verenvuodot (ks. kohta 4.4)

Hermosto

Yleiset: päänsärky, heitehuimaus, uneliaisuus, vapina.

Melko harvinaiset: ataksia, ekstrapyramidaaliset oireet.

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

Hyvin harvinaiset: parestesiat, makuhäiriöt

Ruoansulatuskanava

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

Tuntemattomat: pahoinvointi, johon joskus liittyy oksentelua.

Iho ja ihonalainen kudος

Yleiset: hikoilu.

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

Harvinaiset: valoherkkyys.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinaiset: nivelkivut, lihaskivut.

Umpieritys

Harvinaiset: SIADH (ks. kohta 4.4).

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleiset: anoreksia.

Harvinaiset: hyponatremia (ks. kohta 4.4).

Verisuonisto

Melko harvinaiset: (posturaalinen) hypotensio.

Harvinaiset: verenvuodot.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: astenia, huonovointisuus.

Maksa ja sappi

Harvinaiset: maksan toimintahäiriöt.

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinaiset: epänormaali (viivästynyt) ejakulaatio.

Harvinaiset: galaktorea.

Psyykkiset haitat

Yleiset: agitaatio, ahdistuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus.

Melko harvinaiset: sekavuus, hallusinaatiot.

Harvinaiset: mania.

Hyvin harvinaiset: anorgasmia.

Tuntemattomat: 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 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.

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. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostuksen oireita ovat ruoansulatuskanavan oireet (pahoinvointi, oksentelu ja ripuli), uneliaisuus ja pyöräytyminen. 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, 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.

Jakaantuminen

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

Metabolia

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 pitempi (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 keskinkertainen 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.

Erityisryhmät

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 kehittymisestä ei ole havaittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Maissitärkkelys

Mannitoli

Tärkkelys, esigelatinoitu

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Natriumstearyyylifumaraatti

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 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 NUMERO(T)

Fluvosol 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen: 15388
Fluvosol 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen: 15389

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.11.1998/ 03.11.2003 /

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.8.2014